

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965 — N° 173

LES CARENCES DISSOCIÉES EN IMMUNO-GLOBULINES

THÈSE

présentée à la

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON**

et soutenue publiquement le 10 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ROSENBERG Daniel

né le 16 Avril 1934 à Panciu (Roumanie)



ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE LYONNAISE
LYON, 12, rue de la Barre — 87 bis, cours Tolstoï, VILLEURBANNE
A. GERPHAGNON, Directeur

—
1965

LES CARENCES DISSOCIÉES
EN IMMUNO-GLOBULINES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965 — N° 173

LES CARENCES DISSOCIÉES EN IMMUNO-GLOBULINES

THÈSE

présentée à la

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON**

et soutenue publiquement le 10 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

ROSENBERG Daniel

né le 16 Avril 1934 à Panciu (Roumanie)



ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE LYONNAISE
LYON, 12, rue de la Barre — 87 bis, cours Tolstoï, VILLEURBANNE
A. GERPHAGNON, Directeur

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires :

M. LEPINE J., membre de l'Institut.

M. HERMANN H., correspondant de l'Institut.

Doyen : M. J.-F. CIER.

Assesseurs : MM. M. LEVRAT, L. REVOL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY,
DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

Clinique urologique.....	MM. CIBERT.
Physique biologique.....	PONTHUS (Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.	DECHAUME.
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON.
Clinique médicale B.....	PAUPERT-RAVAULT.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.....	FROMENT.
Clinique médicale C.....	CROIZAT.
Clinique chirurgicale A.....	MALLET-GUY.
Pharmacie galénique.....	REVOL.
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD.
Médecine du Travail.....	BOURRET.
Clinique médicale A.....	LEVRAT.
Hygiène et action sanitaire et sociale.....	SOHIER.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN.
Clinique chirurgicale C.....	BERTRAND.
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND.
Pharmacie chimique et pharmacologie.....	DREVON.
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique.....	COUDERT.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phono- logie	MOUNIER-KUHN.
Clinique ophtalmologique.....	PAUFIQUE.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allerge- logie	THIERS.
Clinique de pneumo-phtisiologie.....	BRUN.
Clinique chirurgic. orthopédique et traumatologique	CREYSEL.
Clinique carcinologique.....	DARGENT.
Anatomie pathologique.....	GUICHARD.
Pathologie générale et expérimentale.....	GIRARD Paul.
Anatomie	LATARJET.
Pathologie chirurgicale.....	PEYCELON.
Clinique médicale D.....	GIRARD Marcel.
Pathologie médicale.....	VACHON.
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	GALY.
Radiologie	PAPILLON.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	JEUNE.
Thérapeutique	GONIN.
Bactériologie	MONNET.
Physiologie et pathologie obstétricales.....	BANSSILLON.

Physiologie B.....	CHATONNET.
Clinique endocrinologique.....	GUINET.
Clinique de chirurgie orthopédique.....	TRILLAT.
Clinique stomatologique.....	FREIDEL.
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles....	MARION Joseph.
Matière médicale et législation pharmaceutique....	DORCHE.
Histologie et embryologie.....	DUMONT Louis.
Chimie	PERROT.
Physiologie A.....	CIER J.-F.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	PERRIN Jean.
Clinique de chirurgie cardiaque.....	MICHAUD Pierre.
Clinique médicale infantile.....	X...
Clinique des maladies infectieuses.....	BERTOYE.
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	FAUCON.
Clinique gynécologique.....	MATHIEU.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	X...
Chimie biologique et médicale.....	X...
Clinique chirurgicale B.....	X...
Biochimie appliquée.....	VINCENT D.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine.....	MM. BERGER.
Neuro-Chirurgie	MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique.....	COLLET.
Hygiène et climatologie.....	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique.....	LIARAS.
Neuro-Chirurgie	LECUIRE.
Médecine générale.....	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale.....	GOINARD.
Pharmacie chimique et pharmacologie.....	CIER André.
Médecine générale.....	PONT Maurice.
Pathologie métabolique et rénale.....	TRAEGER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique.....	FEROLDI.
Physique biologique.....	MORET.
Botanique et cryptogamie.....	ODDOUX.
Chimie analytique.....	de SOLLIERS.
Médecine générale.....	DESPIERRES.
Parasitologie	GARIN.
Médecine du Travail.....	TOLOT.
Hygiène	THIVOLET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique.....	MM. CREYSEL Roger.
Electro-Radiologie	PINET.
Neuro-Psychiatrie	GUYOTAT.
Chirurgie générale.....	DESCOTES.
Pathologie expérimentale.....	JOUVET.
Physique biologique.....	PEYRIN.
Anatomie pathologique.....	TOMMASI.
Electro-Radiologie	BUFFARD.
Médecine générale et thérapeutique.....	LEJEUNE.
Stomatologie	de MOURGUES F.
Maladies infectieuses.....	NAUSSAC.
Chirurgie générale.....	REBOUILLAT.
Pédiatrie	ROMAGNY.
Médecine générale.....	DELAHAYE J.-P.
Anesthésiologie	DELEUZE.
Electro-Radiologie, diagnostic et thérapeutique.....	GIRAUD.
Anesthésiologie	MICHEL.
Pédiatrie et puériculture.....	FRANÇOIS.
Chirurgie générale.....	MICHOULIER.
Dermatologie	COLOMB.
Médecine générale.....	LAMBERT.
Médecine générale.....	FRIES.
Pédiatrie	GILLY.
Médecine générale.....	ROBERT.
Anatomie	BOUCHET.

Pédiatrie	BETHENOD.
Immunologie, sérologie, hématologie.....	GERMAIN.
Pneumo-phtisiologie	KALB.
Pédiatrie	LARBRE.
Chirurgie générale.....	SOUSTELLE.
Médecine générale.....	VIALA.
Bactériologie, parasitologie, virologie.....	VINCENT.
Médecine légale.....	COLIN.
Chimie biologique.....	BERTRAND.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY.
Histologie et embryologie.....	GIROD.
Chimie biologique.....	GRAS.
Chimie analytique.....	MALLEIN.
Hygiène	RIFFAT.
Physiologie	FLANDROIS.
Bactériologie	VIALIER-RAYNARD
Pharmacie galénique.....	ROLLET.

AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie générale.....	MARION.
Ophtalmologie	BONAMOUR.
Chirurgie générale.....	de MOURGUES G.
Médecine générale.....	DEVIC.
Obstétrique	DUMONT Martial.
Urologie	DURAND.
Chirurgie générale.....	FRANCILLON.
Chirurgie générale.....	SAUBIER.
Neuro-Psychiatrie	SCHOTT.
Neuro-Chirurgie	ALLEGRE.
Electro-Radiologie	CHASSARD.
Orthopédie	FAYSE.
Oto-Rhino-Laryngologie	GAILLARD.
Médecine générale.....	GARDE.
Ophtalmologie	HUGONNIER.
Chirurgie générale.....	MARET.
Médecine générale.....	MORNEX.
Chirurgie générale.....	MOUNIER-KUHN.
Médecine générale.....	NORMAND.
Médecine générale.....	PERRIN André.
Stomatologie	DUMAS.
Obstétrique	GARMIER.
Médecine générale.....	NOEL.
Orthopédie	SCHNEPP.
Gynécologie obstétricale.....	NOTTER.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

- M. le Professeur M. JEUNE, *président*.
M. le Professeur R. MONNET,
M. le Professeur agrégé R. FRANÇOIS,
M. le Professeur agrégé F. LARBRE, *assesseurs*.

A MON PÈRE.

Le médecin praticien, qui a guidé avec
amour mon enfance et ma jeunesse.

A MA MÈRE.

Si bonne et si douce.

A JACQUELINE.

A JOËL ET A MURIEL.

A MON FRÈRE.

A MES BEAUX-PARENTS.

AU DOCTEUR H. BOUCHER.

Mon aîné et ami.

A ANDRÉE.

« La Côte Basque ».

A TOUS LES MIENS.

A NOS JUGES :

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE.

Nous avons vécu dans son service notre premier et notre dernier semestre d'Internat. Chemin faisant, nous avons eu maintes occasions de profiter de son enseignement et de bénéficier de son savoir.

Chercheur infatigable, explorateur passionné du nouveau, de l'insolite, de l'inconnu, ce chef d'école sait communiquer à son entourage, à ses élèves, l'enthousiasme qui l'anime.

Certes, il n'est pas toujours facile de suivre, de contenter un patron, dont la prodigieuse culture médicale, remontant aux classiques et aboutissant au dernier article paru sur toute question, ferait pâlir les services bibliographiques les plus modernes. Nous sommes conscients d'avoir souvent été trop lent pour lui...

En ce qui nous concerne, nous avons beaucoup appris à son contact et auprès de son équipe et nous lui sommes reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET.

Au cours du semestre d'externat passé dans son service, il nous a inspiré notre vocation pédiatrique. C'est à travers ses visites dans les crèches et dans les salles que nous avons découvert le monde nouveau de la pathologie infantile. Nous avons été séduit par sa personnalité et nous avons admiré en lui la rigueur et la logique du scientifique, alliées à l'art intuitif du clinicien.

Nous n'osions pas espérer, alors que nous faisons nos premiers pas dans le dédale de la pathologie infantile, être plus tard son interne et son collaborateur. Nous sommes fier de faire partie, prochainement, de son équipe.

Nous savons que ce maître intègre, précis, sévère et juste n'aime pas les vains mots et nous sommes presque gêné de céder à la tradition et de commencer par ceux-là. Notre plus grand désir reste cependant de pouvoir le remercier par le travail et par les faits de la confiance qu'il nous a témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS.

Nous lui devons beaucoup.

Nous lui devons, en premier lieu, ces magnifiques leçons de séméiologie pédiatrique, de pathologie métabolique et endocrinienne qu'il sait prodiguer au hasard de ses visites, à l'occasion de ses consultations. Ses capacités de travail, ses facultés d'assimilation n'ont pas cessé de nous étonner.

Les circonstances nous ont fourni l'occasion de pouvoir apprécier ses qualités humaines et ces moments, où le patron s'est transformé en ami, resteront gravés dans notre mémoire.

Nous lui devons également le sujet de ce travail. Qu'il soit assuré de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LARBRE.

Il a marqué de sa personnalité toute une génération de jeunes internes et ayant eu la chance d'être son élève son influence sur nous fut grande.

« Conférencier » inné, enseignant par excellence, ses dons de synthèse et la clarté lumineuse de ses exposés sont devenus, parmi nous, proverbiaux. Il possède également un sens clinique exceptionnel et nous avons appris à connaître la solidité d'un diagnostic surprenant et difficile, posé par lui.

Il reste pour nous un exemple, vers lequel on tend, sans jamais espérer lui ressembler.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX, ET SURTOUT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUINET,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MORNEX.

A MES CAMARADES,
ASSISTANTS ET INTERNES DES HÔPITAUX
EN MÉDECINE ET PHARMACIE.

AUX SŒURS ET INFIRMIÈRES HOSPITALIÈRES
DES SERVICES DE PÉDIATRIE.

A MES AMIS.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
LE RÔLE DU THYMUS DANS LES PHÉNOMÈNES IMMUNOLOGIQUES.....	17
theorie cellulaire.....	19
théorie humorale....	20
MÉCANISME DE FORMATION DES ANTICORPS.....	21
théories informatives.....	21
théories sélectives.....	22
LE SUPPORT CELLULAIRE DE L'IMMUNITÉ.....	23
Rôle des plasmocytes.....	23
Rôle des lymphocytes.....	24
Rôle des macrophages... ..	25
Cellules formatrices d'anticorps et immuno- globulines	25
LES IMMUNO-GLOBULINES.....	29
I. — <i>Nomenclature</i>	29
II. — <i>Méthodes d'étude</i>	30
L'ultra-centrifugation	30
L'électrophorèse	30
L'immuno-électrophorèse	31
Le test de Wiener.....	34
III. — <i>L'immuno-globuline G</i>	35
IV. — <i>L'immuno-globuline M</i>	37
Rôle immunologique.....	38
V. — <i>L'immuno-globuline A</i>	39
Rôle immunologique.....	39
VI. — <i>Les autres immuno-globulines</i>	41

TABLE DES MATIERES (suite)

TABLEAUX RÉCAPITULATIFS.....	42
LES CARENES DISSOCIÉES EN IMMUNO-GLOBULINES.....	45
<i>La période néo-natale : état physiologique de carence immunitaire dissociée.....</i>	46
<i>Absence d'immuno-globulines G et A ; augmentation de l'immuno-globuline M.....</i>	52
Augmentation des immuno-globulines et para- protéïnémies	53
Le caractère des réponses immunitaires.....	54
Dysgamma-globulinémie et cellules formatrices d'anticorps ; considérations pathogéniques...	54
<i>Absence d'immuno-globulines M et A.....</i>	57
<i>Absence isolée d'immuno-globuline A.....</i>	66
Absence isolée d'IgA sans déficit immunologique.	66
Absence isolée d'IgA et syndrome clinique d'in- fections à répétition.....	68
L'ataxie télangiectasie.....	72
Considérations pathogéniques.....	73
<i>Absence isolée d'immuno-globuline G.....</i>	75
<i>Carences transitoires en immuno-globulines du nour- risson et de l'enfant en bas âge.....</i>	76
CONSIDÉRATIONS GÉNÉTIQUES.....	79
THÉRAPEUTIQUE	81
Les gamma-globulines.....	81
Autres thérapeutiques.....	83
CONCLUSIONS	87
RÉSUMÉ	89
BIBLIOGRAPHIE	91

INTRODUCTION

Le concept d' « immuno-globuline » est une acquisition fondamentale de l'immunologie moderne. Il est venu modifier et enrichir nos connaissances sur les processus physiologiques de la défense immunitaire. Il a permis de matérialiser et d'individualiser les différents supports de la fonction anticorps. Il fournit désormais une explication concrète à certaines des manifestations morbides que l'on désigne en clinique sous le terme générique de « carences immunitaires ».

Il s'agit d'affections dont le substratum biologique est une déficience de l'immunité humorale ou cellulaire et dont l'expression clinique est une sensibilité anormale aux infections. L'agamma-globulinémie de BRUTON en représente l'exemple le plus connu et le plus typique. A côté de celle-ci et sur la même toile de fond qu'elle s'est détaché plus récemment le cadre nosologique des carences dissociées en immuno-globulines.

Nous apportons dans ce travail notre expérience clinique et biologique, le concernant. Nous avons dirigé volontairement notre attention vers ce chapitre dont les frontières sont encore mouvantes, persuadés que nous sommes de son importance théorique et de son incidence pratique.

Nos connaissances dans ce domaine reposent sur les travaux fondamentaux des biologistes qui ont précisé les altérations cellulaires et les anomalies protéiques responsables des carences immunitaires.

Il nous semble utile de commencer cet exposé par un bref résumé de quelques-uns de ces travaux.

LE RÔLE DU THYMUS DANS LES PHÉNOMÈNES IMMUNOLOGIQUES

Le rôle prépondérant du thymus dans la physiopathologie des processus immunologiques semble désormais démontré. Pourtant, si nos connaissances actuelles sur l'histologie et l'embryogénèse de cette petite glande dérivée des arcs branchiaux sont relativement anciennes, la notion d'une fonction immunologique du thymus est à peine vieille de quatre ans.

La découverte du rôle joué par les lymphocytes et les plasmocytes dans la formation des anticorps a mis en lumière la part qui revenait à leur gîte habituel, les ganglions et la rate, dans les processus de défense de l'organisme. Il était logique de songer qu'un rôle semblable était dévolu au thymus dont la structure histologique rappelle celle d'un organe lymphoïde.

Les premières recherches expérimentales, orientées par cette hypothèse de travail, ont porté sur des animaux adultes. Relativement discordantes, ces recherches n'ont pas apporté de preuve tangible concernant l'activité immunitaire du thymus. La thymectomie de l'animal adulte n'entrave pas la production des anticorps (HARRIS), le stroma thymique ne fixe pas les antigènes microbiens injectés dans l'organisme (FAGRAEUS) ; la mise en évidence des anticorps dans les extraits de tissus provenant d'animaux immunisés, facile au niveau des organes lymphoïdes et de la rate, s'est révélée impossible ou incertaine pour le thymus (FAGRAEUS, HARRIS, ASKONAS et WHITE).

Ce sont les travaux expérimentaux portant sur des animaux nouveau-nés ou très jeunes qui ont permis de comprendre le rôle du thymus dans l'établissement des

réactions immunitaires. Il est d'ailleurs parfaitement concevable que cet organe lymphoïde, atrophique chez l'adulte mais très développé dans la période néo-natale, puisse atteindre à ce stade de la vie son activité maxima.

Voici rapidement résumées les données principales de quelques-uns de ces travaux :

— Les animaux thymectomisés à la naissance survivent et mènent une vie pratiquement normale pendant quelques semaines. Au terme de cette période, ils sont atteints d'une maladie cachectisante semblable au syndrome secondaire des radio-chimères et meurent d'infections diverses. Cette mortalité est considérablement réduite chez les sujets élevés dans des conditions « pathogen-free » (MILLER).

— La production d'anticorps spécifiques, après introduction dans l'organisme d'antigènes de type varié, est extrêmement déficitaire chez ces animaux parvenus à l'âge adulte. Elle n'est cependant pas nulle (PAPERMASTER et collaborateurs, MILLER). Elle est pratiquement normale chez les animaux ayant subi une thymectomie partielle (GOOD et collaborateurs, MILLER).

— Ces mêmes constatations ont été retrouvées expérimentalement pour les réactions allergiques de type hypersensibilité retardée (ARNASON).

— La suppression des réactions de rejet des greffes cutanées a été obtenue par MILLER et collaborateurs chez des souriceaux nouveau-nés thymectomisés de une à seize heures après la naissance. Les greffes de peau pratiquées à l'âge de six à huit semaines, provenant de souches différentes et même d'espèces différentes (rat) ont été parfaitement tolérées. La thymectomie tardive (troisième semaine), ou partielle, était incapable d'empêcher les réactions de rejet. Les souris thymectomisées à la naissance, mais ayant subi secondairement une greffe de thymus, se comportaient comme les témoins normaux et présentaient une réaction de rejet normale.

— Des travaux plus récents ont montré que la thymectomie entraînait, même chez l'animal adulte, un certain degré de lymphopénie et d'hypoplasie du tissu lymphoïde

(METCALF). MILLER a prouvé, d'autre part, que le thymus était indispensable chez la souris adulte pour la régénération du potentiel immunitaire, si l'on détruisait ce potentiel par irradiation globale à dose subléthale.

Ces résultats expérimentaux démontrent sans ambiguïté possible le rôle considérable que joue le thymus dans la genèse des processus immunitaires. Ils attirent d'autre part l'attention sur l'importance de la période néo-natale dans le déclenchement et l'orientation des processus immunologiques qui vont se poursuivre toute la vie.

Le mécanisme intime de l'action immunologique du thymus est en revanche obscur. On rentre, en l'abordant, dans un domaine instable où l'interprétation subjective côtoie la rigueur scientifique et la surpasse. Les théories sont discordantes et chaque nouveau travail semble contredire les précédents. Voici les deux hypothèses qui, malgré leurs lacunes et leurs points faibles, comportent certainement une part de vérité.

THÉORIE CELLULAIRE.

Le thymus, bien qu'incapable par lui-même de produire des anticorps, serait, au cours de l'ontogenèse, le centre formateur des cellules immunologiquement compétentes. Les thymocytes, véhiculés par le sang, vont coloniser la rate et les ganglions lymphatiques, et cette migration cellulaire présiderait à la formation du tissu lymphoïde dans ces organes. Deux constatations viennent à l'appui de cette théorie :

- l'index mitotique des cellules thymiques est extrêmement élevé à la période néo-natale et pourrait correspondre aux nécessités d'un « export cellulaire » ;
- les souris thymectomisées à la naissance présentent, à la période terminale de leur syndrome cachectisant, une lymphopénie intense et une aplasie des tissus lymphoïdes (MILLER).

FICHTELIUS a résumé cette conception cellulaire du rôle immunologique du thymus en écrivant : « le thymus produit des lymphocytes et, avec eux, la rate forme des anticorps ».

THÉORIE HUMORALE.

La migration des cellules thymiques et leur rôle en tant que précurseurs directs des cellules immunologiquement compétentes restent toutefois hypothétiques, et les expérimentations ayant utilisé des cellules marquées n'ont pas abouti à des résultats concluants.

La production d'un facteur humoral, induisant la différenciation des cellules lymphoplasmocytaires, semble probable : des souris thymectomisées à la naissance et recevant dans le péritoine une greffe isogénique de thymus, placée dans une chambre millipore, constituant une barrière pour la migration cellulaire, ont un développement et un potentiel immunitaire pratiquement normaux. Les follicules lymphoïdes sont présents chez ces animaux alors qu'ils sont constamment absents chez les témoins thymectomisés et non greffés (OSOBA et MILLER). L'hypothèse d'une sécrétion humorale favorisant la maturation des cellules à potentiel immunologique est admise par MILLER, mais de l'avis même de cet auteur cette conception n'exclue pas la précédente. Les deux processus pourraient se succéder dans le temps ou se compléter mutuellement.

Ces deux théories s'appuient sur des constatations solides, mais des travaux récents ont apporté des faits expérimentaux qui s'inscrivent contre l'une et l'autre, sans toutefois les exclure.

Des hypothèses différentes existent : pour AMIEL, le rôle du thymus n'est pas de créer les réactions immunitaires normales, mais de permettre la tolérance pour les motifs antigéniques propres du sujet. Les désordres provoqués par la thymectomie précoce seraient l'aboutissant d'un véritable conflit auto-immunitaire.

MECANISME DE FORMATION DES ANTICORPS

La synthèse des anticorps pose tous les problèmes des processus biochimiques de la synthèse des protéines et, en particulier, celui de la spécificité d'espèce. En dehors de celle-ci, les anticorps se singularisent par leur adaptation étroite à des molécules étrangères à l'organisme, par leur spécificité à l'encontre des antigènes correspondants. Force est donc de reconnaître l'intervention obligatoire de l'antigène dans le mécanisme de production des anticorps, ou au moins dans le modelage de cette partie de la molécule protéique qui constitue le site réactif spécifique. Deux catégories de théories ont été proposées :

THÉORIES INFORMATIVES.

1° *Information directe* : l'antigène constitue l'empreinte qui sert à façonner l'anticorps par un mécanisme de moulage. Cette théorie, qui fait de l'antigène le seul facteur responsable de la synthèse de l'anticorps à partir de la matière protéique préexistante, n'explique pas comment la production des anticorps se poursuit en l'absence de l'antigène, ni la différence essentielle qui existe entre la réponse immunologique primaire et la réponse anamnétique. Elle n'explique pas davantage l'existence de carences dissociées en globulines anticorps.

2° *Information induite* : l'antigène agit sur le système enzymatique responsable de la synthèse des anticorps. La variété considérable des antigènes théoriquement possible conduit à admettre l'existence d'un nombre de systèmes enzymatiques spécialisés extrêmement élevé. Cette hypothèse permettrait d'expliquer deux phénomènes essentiels

de la physiologie des anticorps : le temps de latence et l'effet anamnétique de l'injection de rappel. Le temps de latence, après la première injection, serait dû au temps nécessaire à l'élaboration du système enzymatique, et l'ascension rapide des anticorps, après réinjection, résulterait de la préexistence de ce système. Cette théorie pourrait apporter une explication métabolique au syndrome de carences dissociées en immuno-globulines : l'absence congénitale de certains systèmes enzymatiques aurait comme corollaire le déficit en chaînes lourdes, porteuses de sites réactifs spécifiques.

THÉORIES SÉLECTIVES.

La synthèse des anticorps serait déterminée dès la naissance par une information structurale contenue dans le génome des cellules productrices. La formation des anticorps serait donc prédestinée, le rôle de l'antigène étant celui d'agent sélecteur. Les processus de sélection pourraient s'exercer sur des récepteurs spécifiques ou sur les cellules formatrices d'anticorps elles-mêmes : l'antigène pénétrant dans l'organisme rencontre les cellules appartenant au clone qui contient la configuration spécifiquement adaptée à lui (théorie de la sélection clonale de BURNET). La grande diversité fonctionnelle de ces cellules serait à l'origine de l'extrême variété des possibilités de synthèse. La fonction de l'antigène est simplement de stimuler la prolifération du groupe de cellules appropriées, ce qui augmente la production des anticorps homologues.

Cette théorie permet d'expliquer les phénomènes de tolérance immunologique par l'élimination, dès la vie embryonnaire, des clones cellulaires qui ont une affinité spécifique pour les antigènes présents à ce stade dans l'organisme ; elle rend compte de la formation d'auto-anticorps par la persistance pathologique de certaines lignées interdites ; elle serait également compatible avec la possibilité de carences partielles en immuno-globulines : dans ces conditions, l'origine du déficit immunologique remonterait, à l'échelon cellulaire, au niveau des lignées formatrices d'anticorps dont certaines seraient absentes.

LE SUPPORT CELLULAIRE DE L'IMMUNITÉ

Le substratum cellulaire de l'immunité a posé aux histophysiologistes et immunologistes des problèmes passionnants qui n'ont été que partiellement résolus.

Les éléments cellulaires intéressés, directement ou indirectement, dans l'élaboration des globulines anticorps sont :

- les cellules réticulaires pyroninophiles fixes ou libres, pouvant avoir un rôle macrophagique ;
- les lymphocytes petits, moyens et grands, disséminés dans l'ensemble des structures lymphoïdes, pouvant se trouver libres ou isolés dans le sang circulant, se condensant en amas au niveau des nodules primaires des ganglions lymphatiques ;
- les plasmocytes enfin, avec toutes les transitions possibles entre les formes jeunes, immatures, et le plasmocyte mûr.

RÔLE DES PLASMOCYTES.

Ce sont ces éléments qui représentent la source cellulaire fondamentale et, pour certains auteurs, exclusive d'anticorps spécifiques. C'est BJORNBOE qui a attiré l'attention, le premier, sur le parallélisme qui existe entre l'augmentation du taux d'anticorps à la suite d'une stimulation antigénique et la prolifération plasmocytaire. Ces constatations ont été corroborées par les travaux de FAGRAEUS (1948) et sont devenues classiques depuis. En utilisant la technique d'immuno-fluorescence, COONS et collaborateurs ont démontré qu'après une première stimulation antigénique, de même

qu'après une injection de rappel, le plasmocyte est l'élément cellulaire fondamental qui prend la fluorescence. Cette technique élégante décèle donc l'anticorps au sein de la cellule formatrice elle-même.

RÔLE DES LYMPHOCYTES.

Les lymphocytes constituent l'élément cellulaire responsable de l'allergie de type retardé (ce type d'hypersensibilité peut être transmis à un animal neuf par l'injection de suspension de lymphocytes vivants).

Le rôle purement immunologique des lymphocytes, bien moins certain, est inlassablement discuté et controversé.

Pour certains auteurs (LOUTIT), le lymphocyte est un type cellulaire stable, un dérivé terminal sans avenir propre, dont le rôle est trophique et dont l'intervention dans la genèse des anticorps ne saurait être qu'indirecte : les lymphocytes ou « trophocytes » constitueraient une réserve d'A.D.N. et achemineraient vers les tissus périphériques et vers les véritables cellules formatrices d'anticorps le substratum protéique nécessaire à de nouvelles synthèses. NÉZELOFF et collaborateurs, qui rapportent un cas d'aplasie thymique congénitale avec alymphocytose, mais avec un taux normal de plasmocytes et gamma-globulines, pensent que leur observation représente un argument de poids en faveur de cette hypothèse.

Pour d'autres (YOFFEY, HOLUB), le petit lymphocyte est doué de fonctions immunologiques propres : cellule souche à potentiels multiples, il serait le chef de file de nombreux éléments cellulaires et il pourrait, en présence de stimuli antigéniques appropriés, devenir le précurseur direct des cellules plasmocytaires. Cette participation active et directe des lymphocytes à la production des anticorps ressort des travaux récents d'HARRIS, GOWANS, HOLUB. Ces auteurs démontrent, à l'aide de techniques de marquage isotopique ou de perfusion de suspensions lymphocytaires à des animaux irradiés, la formation, *in vivo* et *in vitro*, des anticorps au

sein des lymphocytes et l'évolution de ces derniers vers la lignée plasmocytaire, en passant par le stade de cellules pyroninophiles.

RÔLE DES MACROPHAGES.

Certains auteurs pensent que les macrophages pourraient jouer un rôle d'intermédiaire facultatif, ou peut-être obligatoire, en transmettant l'information antigénique aux cellules productrices d'anticorps. La captation par les macrophages aboutirait à la séparation, à la fragmentation puis à la distribution des véritables motifs antigéniques de la molécule étrangère.

A l'appui de ce rôle préliminaire de préparation de l'antigène, s'inscrivent les travaux de FISHMAN. Cet auteur a montré que, lors de l'incubation *in vitro* des cellules des ganglions lymphatiques avec le bactériophage F_2 , on observait l'apparition d'anticorps neutralisants, seulement si l'on ajoutait à la culture les macrophages provenant de la même espèce animale, incubés préalablement avec le phage F_2 . On a l'impression, dans l'expérience décrite, que l'incubation de l'antigène avec les macrophages est indispensable pour la formation d'un facteur induisant la production des anticorps par les lymphocytes.

CELLULES FORMATRICES D'ANTICORPS ET IMMUNO-GLOBULINES.

La production des immuno-globulines G, A, M a été mise en évidence par différentes méthodes (auto-radiographie, immuno-fluorescence) au niveau de la rate, ganglions lymphatiques, moelle osseuse et tissu lymphoïde du tractus intestinal (HOCHWALD et collaborateurs, CARBONARA et collaborateurs, HEREMANS).

Des localisations préférentielles ont été signalées ; elles varient selon le matériel choisi et les conditions expérimentales. Les plasmocytes comportant des IgG (gamma-globulines proprement dites) sont les plus nombreux. Cette catégorie d'immuno-globulines prédomine également au niveau des centres germinatifs des follicules lymphoïdes

(MELLORS). Le rapport peut être inversé au profit de l'IgM (β_2 M) au cours des affections rhumatismales (rhumatisme articulaire aigu surtout). La présence exclusive des immuno-globulines M au niveau des plasmocytes a été signalée au cours de certaines carences dissociées en immuno-globulines (GLEICH, BARTH).

Certains états physiologiques ou pathologiques posent le problème d'une spécialisation fonctionnelle des cellules formatrices d'anticorps. La période néo-natale est caractérisée par un retard dans la possibilité de synthèse des immuno-globulines G ($7\text{ S } \gamma_2$). Le nouveau-né est, en revanche, parfaitement capable de répondre à une stimulation antigénique appropriée en synthétisant des anticorps liés aux immuno-globulines M ($19\text{ S } \beta_2\text{ M}$). D'autre part, l'atteinte des lignées lymphoplasmocytaires semble pouvoir être à l'origine des carences globales ou sélectives en anticorps : les différentes observations recueillies en pathologie humaine réalisent toute une gamme de carences immunitaires dissociées. La formation d'une seule catégorie de globulines, ou de deux d'entre elles, peut être entravée alors que la genèse des autres reste possible. Ces constatations jettent un doute sur le caractère unique du système cellulaire formateur. On peut penser qu'il existe plusieurs populations cellulaires qui fabriquent chacune un type déterminé d'immuno-globulines. En fait, toutes les immuno-globulines ont été détectées au sein des plasmocytes ou des îlots lymphoïdes d'aspect apparemment identique, mais à de rares exceptions près, on n'en a trouvé qu'une seule catégorie par cellule (MELLORS). Faut-il alors admettre l'existence, au sein du même contingent lymphoplasmocytaire, de plusieurs catégories de cellules dont l'activité fonctionnelle serait différente malgré un aspect morphologique semblable ? Cette hypothèse mérite de retenir l'attention. Elle rejoindrait la théorie sélective de formation des anticorps émise par BURNET, selon laquelle il existerait des cellules capables de synthétiser d'emblée des globulines

anticorps, chaque cellule fabriquant un seul type d'anticorps. L'introduction d'un antigène dans l'organisme provoquerait alors la prolifération électorive de clones cellulaires lui correspondant étroitement. L'absence congénitale de certaines catégories clonales pourrait, dans ce cas, expliquer le caractère dissocié de la réponse immunitaire.

LES IMMUNO-GLOBULINES

C'est la nomenclature de TISELIUS qui a servi et sert de base à la définition des constituants protéiques du sérum.

Les globulines gamma constituent, selon cette nomenclature, la fraction qui renferme les anticorps.

En 1955, GRABAR et WILLIAMS décrivirent l'existence d'un trait de précipitation qui devait prendre plus tard le nom de Bêta₂ A globuline. SCHEIDEGGER et ROULET découvraient, la même année, le trait correspondant aux Bêta₂ M globulines. D'autres fractions furent décrites dans la zone Bêta₂ ; leur importance paraît pour l'instant secondaire.

L'isolement et l'étude séparée de chacune de ces protéines fut l'objet de nombreux travaux. Ce sont eux qui ont conduit à la notion d'immuno-globulines, terme créé par HEREMANS. Il désigne actuellement, d'une façon générique, l'ensemble des globulines à fonction immunitaire.

I. — Nomenclature.

La terminologie employée par les différents auteurs pour désigner les trois types principaux d'immuno-globulines est extrêmement variable. Voici les appellations synonymes les plus employées de même que les abréviations proposées par un groupe international de biologistes :

- 1) globulines gamma, 7 S γ , γ_2 , γ ss (stricto sensu) ;
- 2) β_2 A, γ_1 A ;
- 3) β_2 M, γ_1 M, 19 S γ_1 macroglobuline.

La notation abrégée, proposée à l'échelon international, utilise deux symboles. L'abréviation Ig ou γ désigne le terme immuno-globuline. Ce symbole doit être accompagné d'une lettre majuscule désignant une classe spécifique : les 7 S γ , β_2 A et β_2 M deviennent alors respectivement :

γ G ou IgG ;

γ A ou IgA ;

γ M ou IgM.

C'est cette appellation abrégée, adoptée actuellement à l'échelon international, qui sera employé dans le présent travail. Nous indiquerons toutefois pour les têtes de chapitre les anciennes dénominations.

II. — Méthodes d'étude.

Les méthodes d'étude modernes à la fois physiques, chimiques et immunologiques ont le mérite d'avoir démontré la diversité des protéines anticorps dont la classification est actuellement bien codifiée. Nous ne rappellerons que les principales en insistant tout particulièrement sur les méthodes immuno-électrophorétiques.

L'ULTRA-CENTRIFUGATION.

L'ultra-centrifugation permet de définir le coefficient de sédimentation ou constante « S » qui est l'expression du taux de sédimentation d'une molécule soumise à une centrifugation d'une intensité donnée. Ceci dépend du poids moléculaire de la globuline considérée : poids moléculaire de 160.000 pour des molécules dont la constante de sédimentation est de 7 S (unités Svedberg) ; poids moléculaire de 1.000.000 pour des molécules géantes, macro-globulines, dont la constante de sédimentation est de 18 à 20 S.

L'ELECTROPHORÈSE.

L'électrophorèse de TISELIUS, par sa réalisation facile, par son grand pouvoir de séparation, a représenté un progrès considérable dans l'étude des protéines sanguines sur

les procédés anciens et grossiers de séparation de l'albumine et des globulines, puis des fractions euglobuliniques et pseudo-globuliniques du sérum.

La migration des protéines sous l'influence d'un champ électrique constitue, dans des conditions bien déterminées de pH et de concentration ionique, une constante remarquable qui permet de les caractériser et de les reconnaître.

A l'électrophorèse libre, s'est rapidement substituée l'électrophorèse sur support, ou électrophorèse de zone, méthode commode, rapide et simple qui améliore la séparation des pics et qui a l'énorme avantage, pour le clinicien, d'être une méthode de micro-analyse.

C'est l'électrophorèse qui a permis la description du pic gamma, fraction protéique renfermant les anticorps et dont la vitesse de migration est la plus lente. C'est elle qui a conduit BRUTON à la description du premier cas connu d'agamma-globulinémie.

Les tracés électrophorétiques laissaient déjà prévoir le caractère hétérogène du pic gamma. Extrêmement étale, il semblait constitué de fractions variées, dont la vitesse de propagation et le poids moléculaire étaient différents ; leur mobilité inférieure était impossible à définir, leur mobilité supérieure interférait avec celle des Bêta₂ globulines, protéines de nature différente, mais dont certaines paraissaient avoir un rôle immunologique.

L'IMMUNO-ÉLECTROPHORÈSE (1).

L'adjonction d'une méthode de fractionnement immunologique au principe de l'électrophorèse constitua, à la suite des travaux de GRABAR et WILLIAMS (1953), un tournant important dans nos connaissances sur la composition protéique du plasma.

(1) Nous remercions M. le Professeur agrégé CREYSSEL et le Docteur MANUEL pour avoir bien voulu pratiquer nos tracés immuno-électrophorétiques.

Deux principes fondamentaux se trouvaient à la base de cette méthode immunologique proposée par OUCHTERLONY, en 1949 :

- un antigène précipitant, obtenu par l'immunisation d'un animal avec un antigène, est spécifique pour cet antigène ;
- la réaction de précipitation antigène-anticorps peut s'effectuer en milieu gélifié dans lequel les deux réactifs se rencontrent au cours de leur diffusion.

L'analyse immuno-chimique devait combiner le pouvoir séparateur de l'électrophorèse à celui bien plus sélectif de la méthode d'OUCHTERLONY. Ce furent GRABAR et WILLIAMS qui réalisèrent les deux phases successives de l'analyse, en se servant du même substrat : le gel de gelose. La technique ainsi simplifiée acquit l'intérêt d'une technique de routine en clinique lorsque SCHEIDEGGER mit au point une micro-méthode sur lame de verre porte-objet. Voici son principe de réalisation pratique :

Le mélange antigénique à analyser est déposé dans un réservoir circulaire pratiqué dans une couche de gel tamponné reposant sur une lame de verre. L'action d'un champ électrique réalise la séparation électrophorétique proprement dite du mélange. La phase immunologique consiste à creuser dans le gel une gouttière parallèle au tracé protéique et à la charger d'un antisérum riche en précipitines antihumaines. Après plusieurs jours de diffusion en gelose, la rencontre des réactifs homologues produit des précipités spécifiques qui prennent la forme de lignes arquées opaques. Chacune de ces lignes correspond à une protéine différente, caractérisée sur la préparation par sa mobilité électrophorétique, par sa vitesse de diffusion en gélose et par ses propriétés antigéniques. Des artifices sont souvent nécessaires pour exploiter au maximum les avantages de la méthode ; l'on peut utiliser :

- des immun-sérums provenant d'animaux différents pour déceler le maximum de constituants d'un mélange : immun-sérum antihumain normal dont l'étendue des spectres est variable d'un sérum à l'autre ;

- des immun-sérums dirigés contre une protéine particulière, la mettant électivement en évidence ;
- des immun-sérums antisérum humain normal spécifiquement absorbés, révélant toutes les lignes de précipitations sauf celle correspondant à l'antigène qu'on a préalablement ajouté à l'antisérum en quantité suffisante. Ainsi, par exemple, un antisérum de cheval épuisé par un sérum de nouveau-né ne contenant pas de Bêta₂A (IgA) et Bêta₂M (IgM) globulines révèle particulièrement bien ces protéines.

L'immuno-électrophorèse a cependant ses limites :

- il est difficile d'affirmer que l'immun-sérum utilisé renferme des anticorps correspondant à la totalité des antigènes réellement présents. Certains constituants protéiques normaux et surtout pathologiques peuvent ne pas être révélés ;
- il s'agit d'une méthode essentiellement qualitative. On peut affirmer la disparition d'un constituant protéique, on peut apprécier sa diminution selon l'intensité du trait de précipitation, mais on ne peut pas tirer des conclusions véritablement quantitatives quant à la variation du taux des protéiques sériques.

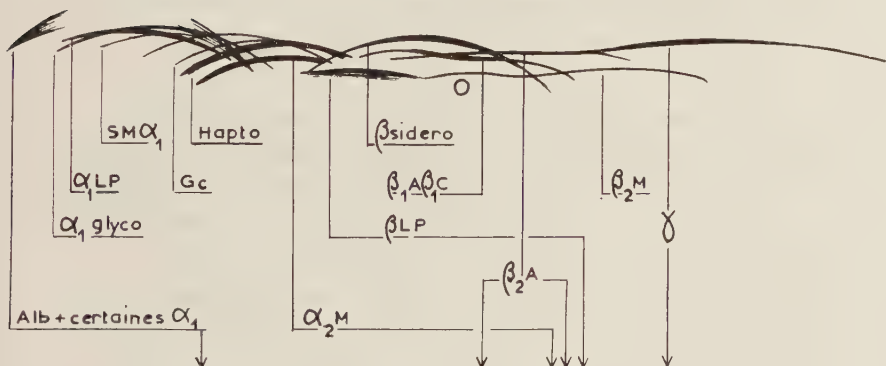


FIG. 1. — Aspect schématisé d'un tracé immuno-électrophorétique.
(d'après REVILLARD).

LE TEST DE WIENER (1).

Nous avons pu bénéficier, en revanche, d'un procédé immunologique décrit par WIENER qui offre la possibilité d'une estimation quantitative des hypogamma-globulinémies.

Le principe en est le suivant :

Un sérum de lapin antiglobulines humaines est capable de provoquer l'agglutination de globules rouges sensibilisés par un anticorps incomplet. On utilise des globules Rh + revêtus d'anticorps anti-Rh incomplets. On additionne, sous un volume donné, d'une part une série de dilutions d'un pool de trois sérums humains normaux, d'autre part une série identique de dilutions du sérum du malade. Les dernières dilutions du sérum du malade provoquant l'inhibition de l'agglutination sont comparées aux dernières dilutions du sérum normal ayant le même effet.

En admettant que les anticorps anti-Rh sont des IgG (ils traversent la barrière placentaire), ce test sert à mesurer quantitativement le taux de cette catégorie de globulines immunes. En fait, trois critiques entâchent la rigueur de cette estimation :

- on teste immunologiquement une partie des anticorps IgG (ceux qui réagissent avec l'anticorps anti-Rh incomplet) et non pas leur totalité ;
- plusieurs études récentes montrent que les anticorps incomplets anti-Rh ne sont pas uniquement des IgG mais peuvent être des IgA et IgM ;
- le sérum témoin considéré normal pourrait être en fait hypergamma-globulinémique du fait d'un épisode infectieux dans les antécédents récents de l'un des donneurs ; le dosage qui est comparatif se trouve alors faussé.

Néanmoins, cette méthode nous a donné des renseignements utiles.

(1) Nous devons à l'obligeance du Docteur JOUVENCEAUX les dosages pratiqués par cette méthode.

III. — L'immuno-globuline G - IgG (7 S γ_2).

Les IgG sont des molécules de poids moléculaire 160.000 qui ont une vitesse de sédimentation de 7 S. Leur ligne de précipitation, très marquée sur les tracés immuno-électrophorétiques, traverse toute la zone des Bêta et gamma-globulines. Ce groupe, qui reste en lui-même très hétérogène, correspond quantitativement à la majorité écrasante des globulines anticorps : 90 % pour ROSEN, 71 % pour FAHEY ; la valeur moyenne, pour l'adulte de race blanche, se situe autour de 1,20-1,50 g %, leur taux serait bien plus élevé chez le sujet de race noire.

Des précisions sur la constitution chimique des immuno-globulines ont été apportées par la méthode de protéolyse enzymatique à la papaïne (PORTER) et par la scission réductrice des ponts disulfurés par le mercapto-éthanol (EDELMAN et POULIK). Ces travaux ont permis une représentation schématique assez fidèle de la structure moléculaire des globulines anticorps. Selon PORTER, les gamma-globulines sont caractérisées par la présence de deux types de chaînes polypeptidiques :

- chaînes légères et courtes à localisation latérale, dont le poids moléculaire est de 20.000, communes aux trois types d'immuno-globulines, présentant les mêmes déterminants antigéniques et probablement responsables des réactions antigéniques croisées des IgG, IgA et IgM ;
- chaînes lourdes, dont le poids moléculaire est de 52.000, différentes pour chacune des immuno-globulines et qui seraient porteuses des sites réactifs spécifiques anticorps. Elles sont désignées par les lettres grecques minuscules γ , α , μ , selon leur appartenance respective aux IgG, IgA ou IgM.

Ces chaînes polypeptiques auraient une localisation symétrique et seraient reliées par des ponts disulfurés. La lyse papainique libère trois fragments dont deux sont identiques et comportent chacun un site réactif spécifique ; le

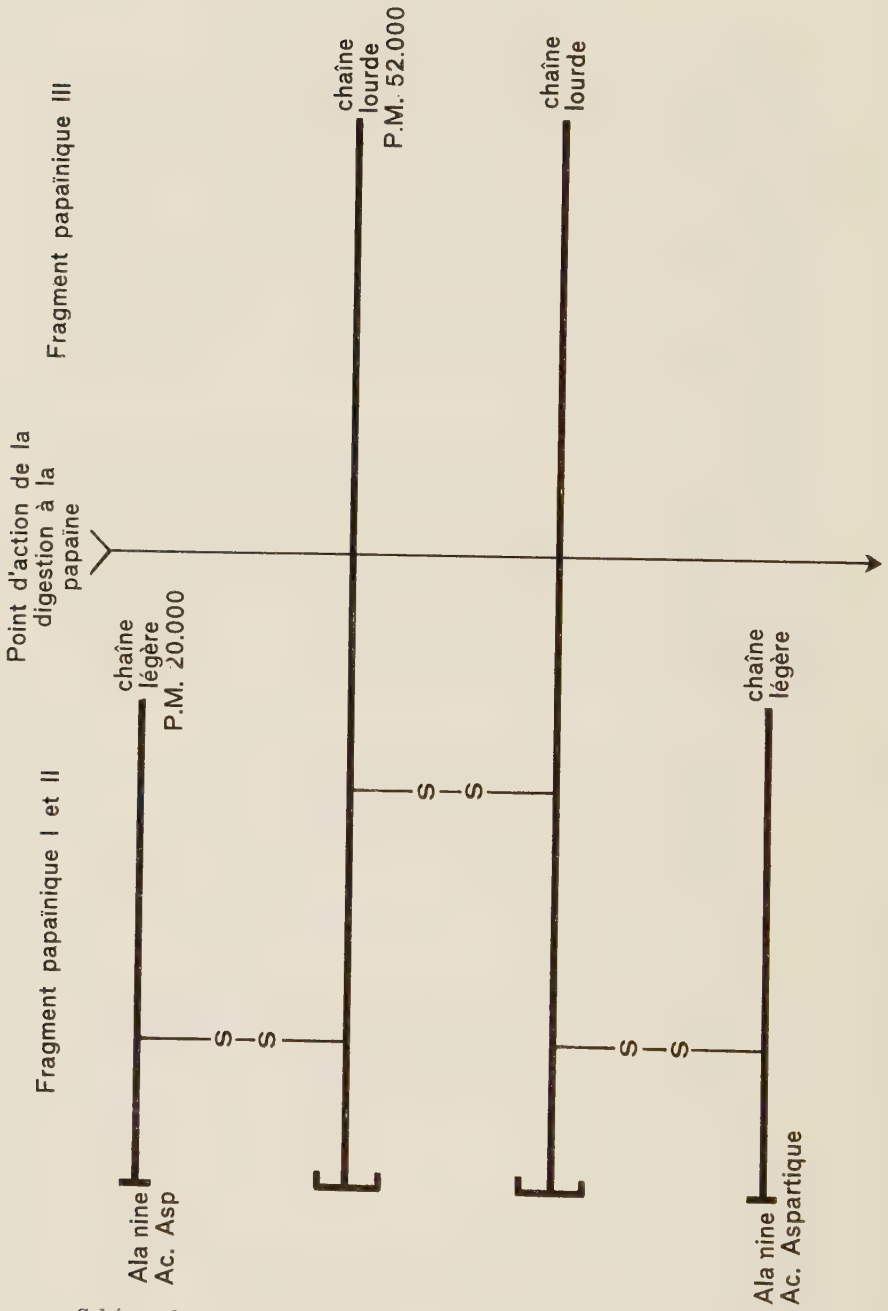


Schéma de la structure d'une gamma-globuline anticorps (Porter).

troisième, riche en hydrates de carbone, facilement cristallisable, ne comporte qu'une partie des chaînes lourdes. Il n'a pas la fonction anticorps mais peut fixer le complément. C'est grâce à lui que les gamma-globulines pourraient traverser le placenta (site réactif spécifique de passage trans-placentaire).

Il existe une hétérogénéité antigénique des gamma-globulines humaines portant sur les chaînes légères ; il existerait au moins deux types de chaînes légères κ (kappa) et λ (lambda) et donc au moins deux variétés d'immuno-globulines G. On les désigne par les abréviations K et L.

La quantité totale de gamma-globulines est distribuée de façon égale entre le plasma et les liquides interstitiels. Elle varie cependant avec l'endroit considéré (maxima dans la lymphe hépatique : environ 1 gramme par 100 millilitres).

Il est remarquable de constater que la synthèse des gamma-globulines (comme celle des autres immuno-globulines) s'accroît de façon normale chez des enfants infectés et atteints de malnutrition protéique grave (KWASHIORKOR) alors que la synthèse des albumines est réduite au tiers de sa valeur habituelle. Cela indique le caractère préférentiel et prioritaire de la synthèse des protéines anticorps (COHEN).

La destruction des gamma-globulines se produit dans le système réticulo-endothélial. On a suggéré l'hypothèse d'une destruction des anticorps par les cellules formatrices elles-mêmes. Cependant, par des perfusions in vivo, on a montré que le foie catabolise 30 % de la quantité totale des gamma-globulines.

IV. — L'immuno-globuline M - IgM (γ_1 M, β_2 M).

Isolée par MULLER, EBERHARD, KUNKEL, FRANKLIN, en 1956, c'est une glyco-protéine de gros poids moléculaire (1.000.000) et dont la constante de sédimentation est de 18-20 S.

Son caractère de macro-molécule explique l'absence de son passage vers les liquides interstitiels. La presque totalité de l'immuno-globuline M se trouve dans le secteur vasculaire.

L'IgM est dissociée par les composés sulfhydrylés en monomères ayant une constante de sédimentation de 6,5 S et un poids moléculaire de 160.000. Ces monomères sont normalement unis entre eux par des ponts disulfurés. L'hétérogénéité de l'IgM et l'existence de sous-fractions immunologiquement distinctes est probable.

Son taux normal est de 75-100 milligrammes pour 100 millilitres de sérum, mais cette minorité quantitative ne doit pas faire sous-estimer son rôle physiologique en tant qu'anticorps et support immunitaire.

RÔLE IMMUNOLOGIQUE.

Ce rôle a été facilement mis en évidence grâce à son isolement relativement aisé à l'état pur. La liste des anticorps ayant les propriétés immuno-chimiques des immunoglobulines M est d'ores et déjà exhaustive. Les anticorps hétérophiles et notamment les iso-hémagglutinines, les anticorps anti-Rh, les anticorps de FORSMANN, les anticorps de la mononucléose infectieuse sont des IgM. Il en est de même pour le facteur rhumatismal, les agglutinines froides, les anticorps somatiques O des entéro-bactéries gram négatif et notamment les anticorps typhiques et paratyphiques. Il est probable que certains auto-anticorps anti-thyroïdiens et même certains facteurs lupiques sont des anticorps 19 S (mais le phénomène L.E. serait dû à des gamma-globulines 7 S). Cette liste n'est pas limitative ; elle est seulement le résultat des travaux récents effectués jusque-là. Il est probable que les IgM soient le support d'anticorps non encore explorés. On conçoit donc le rôle immunitaire fondamental qui leur est dévolu.

La structure macro-globulinique des anticorps lourds semble nécessaire à leur fonction ; le traitement par les composés sulfhydrylés annule cette fonction alors qu'il laisse subsister la totalité, ou presque, de la structure antigénique.

V. — L'immuno-globuline A - IgA (β_2 A, γ_1 A).

L'IgA est de connaissance plus récente. Nous devons à HEREMANS son isolement (1958) et la plupart des données actuelles sur ses propriétés immuno-chimiques.

Il s'agit d'une glyco-protéine dont le poids moléculaire est de 160.000 et la vitesse de sédimentation de 7 S. Elle est relativement peu importante au point de vue quantitatif. Le chiffre moyen donné par HEREMANS est de 112 milligrammes par 100 millilitres. Le taux de 3,94 mg par millilitre rapporté par FAHEY paraît exagéré.

Comme les autres immuno-globulines, elle est constituée de chaînes lourdes et légères, dissociables par le mercapto-éthanol. Elle a la même hétérogénéité antigénique liée aux chaînes légères kappa et lambda (types K et L).

RÔLE IMMUNOLOGIQUE.

Le rôle de l'IgA en tant que support immunitaire fut longtemps mis en doute, mais toute une série d'arguments physico-chimiques et immunologiques démontrent actuellement l'appartenance des immuno-globulines A au groupe des protéines anticorps. Il nous semble important de les évoquer ici :

— L'IgA présente des déterminants antigéniques communs avec l'IgG et il existe une coalescence partielle des lignes de précipitation de ces deux globulines.

— Cette parenté antigénique est aisément expliquée par une communauté cyto-génétique. CARBONARA, RODHEIM, HEREMANS, utilisant la méthode d'immuno-fluorescence, ont montré que la formation des anticorps liés aux IgA est calquée sur la genèse de ceux liés aux IgM et IgG. Leur localisation au niveau des cellules médullaires, ganglionnaires et spléniques est semblable, la majorité des anticorps étant détectée au niveau de la série plasmocytaire.

— Sur le plan physiopathologique, il faut enfin souligner les variations habituellement parallèles qui affectent le groupe des globulines anticorps dans son ensemble. Les

tracés immuno-électrophorétiques montrent une nette augmentation de la ligne de précipitation de l'IgA dans certaines circonstances caractérisées par l'augmentation de l'IgG et IgM : infections chroniques, cirrhose hépatique, maladies du collagène. Plus évocatrice encore est l'absence, extrêmement fréquente, du trait de l'IgA sur les tracés immuno-électrophorétiques des sujets agamma-globulinémiques. Les immuno-globulines G, A et M font alors défaut ou sont diminuées de manière considérable. Cette analogie de comportement et de constitution est à la base du concept d'immuno-globuline et du « système gamma » défendu par HEREMANS. Elle laisse prévoir l'existence, au sein des Bêta₂ A, de cette même activité immunologique qui caractérise les deux autres globulines anticorps.

— La preuve directe de cette assertion n'a pu être apportée que par l'obtention des échantillons de IgA à l'état pur. Les IgM et IgG qui contaminent le plus souvent les préparations de IgA faussaient les réactions par leur activité antigénique propre. HEREMANS obtint le premier des échantillons suffisamment purs pour que les propriétés physico-chimiques et surtout immunologiques des préparations testées puissent être attribuées à la seule immuno-globuline A.

C'est ainsi que SCHULTZE a mis en évidence, sur des préparations de IgA isolées selon la technique d'HEREMANS, l'existence d'anticorps antidiphthériques, antityphiques O, antipolio I, III (cf. tableau II).

FAHEY et GOODMAN ont mis en évidence la présence d'anticorps antithyréo-globuline de type IgA.

KUNKEL et ROCKEY ont démontré la nature IgA de certains anticorps anti-A (les précipités spécifiques ont été réalisés en utilisant des sérums particulièrement riches en iso-hémagglutinines anti-A).

FIREMAN et collaborateurs ont montré que certaines réagines allergiques étaient étroitement liées aux immuno-globulines A.

HEREMANS et collaborateurs, travaillant sur des échantillons d'immuno-globulines A, provenant de convalescents de Brucellose et d'un sujet vacciné contre la diphtérie, ont pu mettre en évidence l'existence des réactions d'agglutination pour les germes en cause, à des taux significatifs.

YAGI, MAIER, PRESSMAN ont pu déceler, au niveau des IgA, des anticorps anti-insuline chez un diabétique allergique et chez un diabétique insulino-résistant. Les anticorps anti-insuline sont cependant liés, en général, aux gamma 7 S globulines.

Il n'est donc actuellement plus douteux que les immuno-globulines A constituent des globulines anticorps au même titre que les gamma-globulines proprement dites et les immuno-globulines M.

L'observation d'un syndrome d'infections à répétition chez une enfant de 6 ans et demi présentant une carence totale en immuno-globuline A, que nous rapporterons plus loin, nous paraît à ce titre très significative.

VI. — Les autres immuno-globulines.

D'autres lignes de précipitation ont été identifiées dans la zone bêta-gamma (HEREMANS). Leur rôle immunologique est possible mais incertain. Récemment, l'on a décrit une nouvelle fraction protéique du plasma, sous le nom d'immunoglobuline D.

Cette nouvelle classe d'immuno-globulines a été individualisée dans le sérum d'un sujet myélomateux et dans le sérum des sujets normaux par ROWE et FAHEY. Cette globuline, dont la vitesse de migration la situe dans la zone rapide du système gamma, serait immunologiquement différente de l'IgG, l'IgM et l'IgA. Elle se présenterait sous les deux formes classiques K et L, mais sa chaîne polypeptidique lourde, que les auteurs désignent sous le nom δ , présenterait une spécificité antigénique qui la sépare nettement des chaînes α , μ et γ . Son taux sérique serait variable, mais un taux moyen de 0,003 g par 100 millilitres a été déterminé. Elle représenterait ainsi 0,02 % du taux global des immuno-globulines. Sa fonction immunologique en tant que support d'anticorps reste cependant à démontrer.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

USAGE ANCIEN	APPELLATION internationale	CHAÎNES lourdes	CHAÎNES légères	CONSTANTES de sédimentation	POIDS moléculaire	SANG du cordon	TAUX pour 100 cc. de sérum
$\gamma S \gamma$	γ^G ou IgG type I } type II }	γ (gamma)	α (kappa) λ (lambda)	7 S	160.000	Présente	1,20 g - 1,50 g
$\gamma_1 A (\beta_2 A)$	γ^A ou IgA type I } type II }	α (alpha)	α (kappa) λ (lambda)	6,5-7 S	160.000	Traces	0,10 g - 0,12 g
$\gamma_1 A (\beta_2 M)$	γ^M ou IgM type I } type II }	μ (mu)	α (kappa) λ (lambda)	18-20 S	1.000.000	Traces	0,075 g - 0,10 g

ACTIVITÉ IMMUNITAIRE	IgG	IgA	IgM
—	—	—	—
Diphtérie	+++	++	+
Tétanos	++	+	++
Typhoïde H.....	++	+	++
Typhoïde O.....	+	++	+++
Parathyphoïde B.....	+	+	+++
B. Pertussis.....	+		
Poliomyélite type I-III.....	++	++	++
Iso-agglutinines (anti A-B)..		+	+++

TABLEAU II. — Distribution des anticorps naturels et acquis dans les globulines du système gamma (d'après SCHULTZE).

LES CARENCES DISSOCIEES EN IMMUNO-GLOBULINES

C'est une observation de BRUTON qui apporta pour la première fois une explication biologique concrète à la propension aux infections présentée par certains sujets. Cet auteur eut le mérite de rattacher l'existence d'un syndrome d'infections multiples et répétées à l'absence de gamma-globulines sur le tracé électrophorétique du sérum de son malade. Il désigna sous le nom d'agamma-globulinémie le syndrome ainsi décrit (1952).

Les études électrophorétiques ultérieures, la technique immuno-électrophorétique ont montré qu'il s'agissait, en fait, d'hypogamma-globulinémie, car on trouvait toujours des traces décelables de gamma-globulines.

En réalité, du point de vue immunologique, tout se passe comme si les hypogamma-globulinémies étaient des agamma-globulinémies vraies : il semble qu'il faille un taux minimum de gamma-globulines pour qu'un individu soit protégé, taux en-deça duquel cette protection est insuffisante. Autrement dit, il faut une certaine quantité d'anticorps pour que le potentiel immunitaire minimum soit atteint et pour qu'il soit efficace.

Les examens immuno-chimiques montraient également un fait qui paraissait logique et constant : l'anomalie protéique n'était pas limitée aux seules gamma-globulines. Elle intéressait dans la même mesure le groupe des β_2 globulines dont les traits de précipitation étaient absents sur les tracés immuno-électrophorétiques (GITLIN et collaborateurs). Le déficit en anticorps portait donc sur l'ensemble des globulines à fonction immunitaire, et cette notion de carence globale, harmonieuse, reste d'ailleurs vraie dans la plupart des cas.

En 1957, deux auteurs suisses, GIEDION et SCHEIDEGGER, ouvraient des horizons nouveaux dans l'histoire des carences immunitaires en décrivant un syndrome caractérisé cliniquement par des infections à répétition, par l'aspect d'une agamma-globulinémie, mais dans lequel la carence en anticorps n'était plus massive mais partielle, élective. Il existe donc des carences immunitaires où le déficit immunologique porte sur une catégorie limitée des anticorps, liée à un certain groupe de globulines.

Les observations parues jusque-là peuvent être classées en plusieurs catégories ou groupes, selon le type de l'immuno-globuline absente. Cette classification, commode pour l'exposition des faits, ne correspond pas à des entités cliniques et biologiques disparates. Bien au contraire, il s'agit d'aspects semblables qui s'ajoutent, s'imbriquent et se complètent pour constituer, à côté de l'agamma-globulinémie classique et de la lymphocytophtisie, un cadre nosologique autonome : *les carences dissociées en immuno-globulines*.

La période néo-natale :

Etat physiologique de carence immunitaire dissociée.

Il existe un retard physiologique dans la production des globulines anticorps et un intervalle libre au cours duquel le nouveau-né, dont les structures lymphoïdes à peine ébauchées sont en plein développement, est toutefois protégé par les gamma-globulines d'origine maternelle.

A la naissance, le taux des gamma-globulines passivement acquises est pratiquement égal à celui de la mère. Ces protéines sont ensuite catabolisées et détruites, et leur concentration est une fonction exponentielle décroissante du temps (GITLIN). Il ne semble pas que les anticorps présents dans le colostrum et le lait maternel puissent gagner la circulation générale de l'enfant nourri au sein (KUNIN). Le rôle protecteur du lait de femme est, à cet égard, discutable.

Si l'électrophorèse de TISELIUS ne montre pas de différence notable entre la composition protéique du plasma de la mère et de son enfant nouveau-né, les tracés immuno-électrophorétiques pratiqués à partir du sang du cordon et dans la période néo-natale montrent l'absence constante des traits de précipitation de IgA et IgM. Des méthodes de détermination quantitative plus sensibles mettent en évidence la présence de ces globulines à l'état de traces. En revanche, le trait des IgG garde un aspect identique à celui du sang maternel.

Des constatations parallèles ont pu être faites par des méthodes immunologiques et sérologiques s'adressant non pas à l'étude d'ensemble des globulines immunes mais détectant la présence spécifique d'anticorps précis. GITLIN et ROSEN, ayant entrepris une étude comparative immuno-électrophorétique du sang du cordon, des sérums des nouveau-nés et de leurs mères (52 sujets) ont pu montrer que le transfert transplacentaire des anticorps spécifiques est également sélectif. Alors que les anticorps antidiphtériques, les antitoxines tétaniques, les streptolysines se retrouvent dans le sang du cordon, l'on y a constaté une absence élective des anticorps somatiques pour les sérotypes utilisés dans cette expérimentation : salmonella typhi O 901 et E. Coli O 127. L'activité bactéricide des sérums maternels vis-à-vis de ces germes qui a pu être rattachée par ultra-centrifugation au 19 S gamme, globulines (IgM) ne se retrouvait généralement pas dans les sérums des nouveau-nés. Ceci reste a priori valable pour l'ensemble des anticorps O actifs sur les Salmonella et Escherichia.

Ces auteurs interprètent ce déficit sélectif en anticorps comme une des raisons de la sensibilité particulière du nouveau-né et du nourrisson à l'égard de certains germes intestinaux gram négatif qui sont peu pathogènes pour l'enfant plus grand et l'adulte.

L'administration de gamma-globulines pourrait ainsi être envisagée dans la prophylaxie des gastro-entérites à E. Coli spécifiques.

L'explication de ce passage sélectif et préférentiel pour une seule catégorie de globulines est malaisée : la grosse taille des macro-molécules IgM est évidemment incompatible avec leur transport transplacentaire. L'absence de passage des IgA est cependant surprenante, car leur poids moléculaire ne dépasse pas celui des IgG. La structure intime de la molécule protéique semble donc intervenir et conditionner les phénomènes de traversée placentaire (GITLIN). Pour PORTER et PRESS, il existerait un « site spécifique de traversée placentaire » que ces auteurs auraient pu localiser au niveau du troisième fragment de digestion papaïnique et dont l'absence au niveau des IgM et IgA expliquerait leur comportement singulier à cet égard. L'hypothèse d'un état physico-chimique complexe (l'IgA serait liée à des protéines de poids moléculaire supérieur entravant le passage transplacentaire) a été également avancée (STANWORTH).

C'est seulement entre la quatrième et la douzième semaine que l'enfant commence à synthétiser ses propres immuno-globulines. Des taux globaux voisins de ceux du sujet adulte se rencontrent généralement après le sixième mois.

La synthèse de l'immuno-globuline A est précoce : elle précède de beaucoup celle des gamma-globulines proprement dites. L'organisme fabrique ses propres IgA à partir de la quatrième semaine. Des taux voisins de ceux de l'adulte ne sont atteints que plus tard, les constatations des différents auteurs étant contradictoires à ce sujet : 6 mois (SCHEIDEGGER), 12 mois (GITLIN), 3 ans (ROTH). Pour WEST, le taux de l'IgA est notable dès la fin de la première année (trait nettement visible à l'immuno-électrophorèse). L'ascension est, par la suite, lente si bien que les valeurs réelles de l'âge adulte ne sont parfois acquises qu'à la puberté.

La synthèse de l'immuno-globuline M peut débuter dans les premiers jours de la vie (SMITH, ROTH, WEST). Il semble d'ailleurs qu'à ce stade la synthèse des macro-globulines soit la seule possible et que la réponse immunitaire du

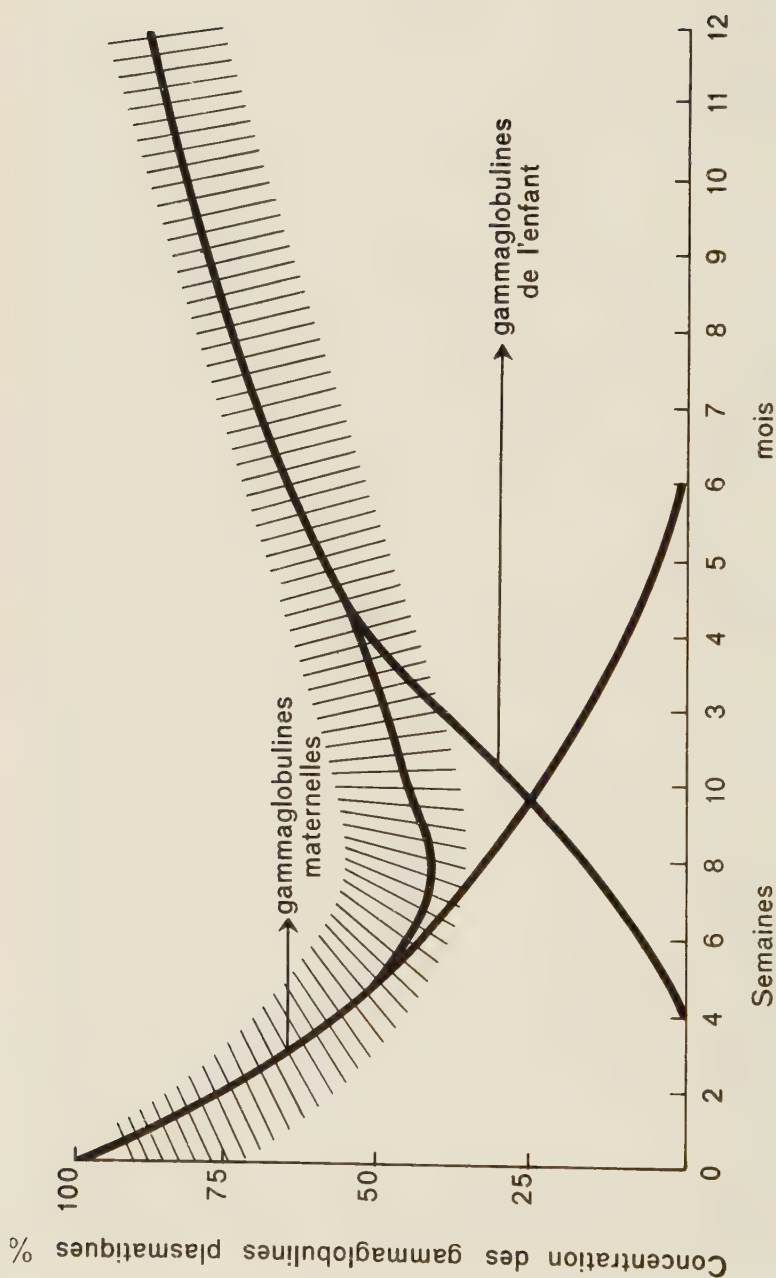
nouveau-né à toute stimulation antigénique soit réduite à la formation des anticorps 19 S. Ainsi, les anticorps antityphiques H flagellaires formés par le nouveau-né après vaccination (travaux de SMITH, FINK) sont des IgM et ne se transforment que plus tard en immuno-globulines G, comme ceci est la règle chez l'adulte.

En fait, des constatations précises tendent à démontrer que cette synthèse univoque des macro-globulines peut précéder la période néo-natale et débiter au stade fœtal. Des anticorps déviant le complément à des titres supérieurs à ceux de la mère ont été décelés chez des fœtus de 6 mois, atteints de syphilis congénitale. EINCHWALD a montré que le sang du cordon des nouveau-nés atteints de toxoplasmose congénitale comportait des anticorps spécifiques qui étaient des IgM. Ces anticorps n'ont pu être synthétisés que par l'organisme fœtal, car, d'une part ils ne traversent pas la barrière placentaire, et d'autre part les anticorps spécifiques maternels étaient des immuno-globulines G.

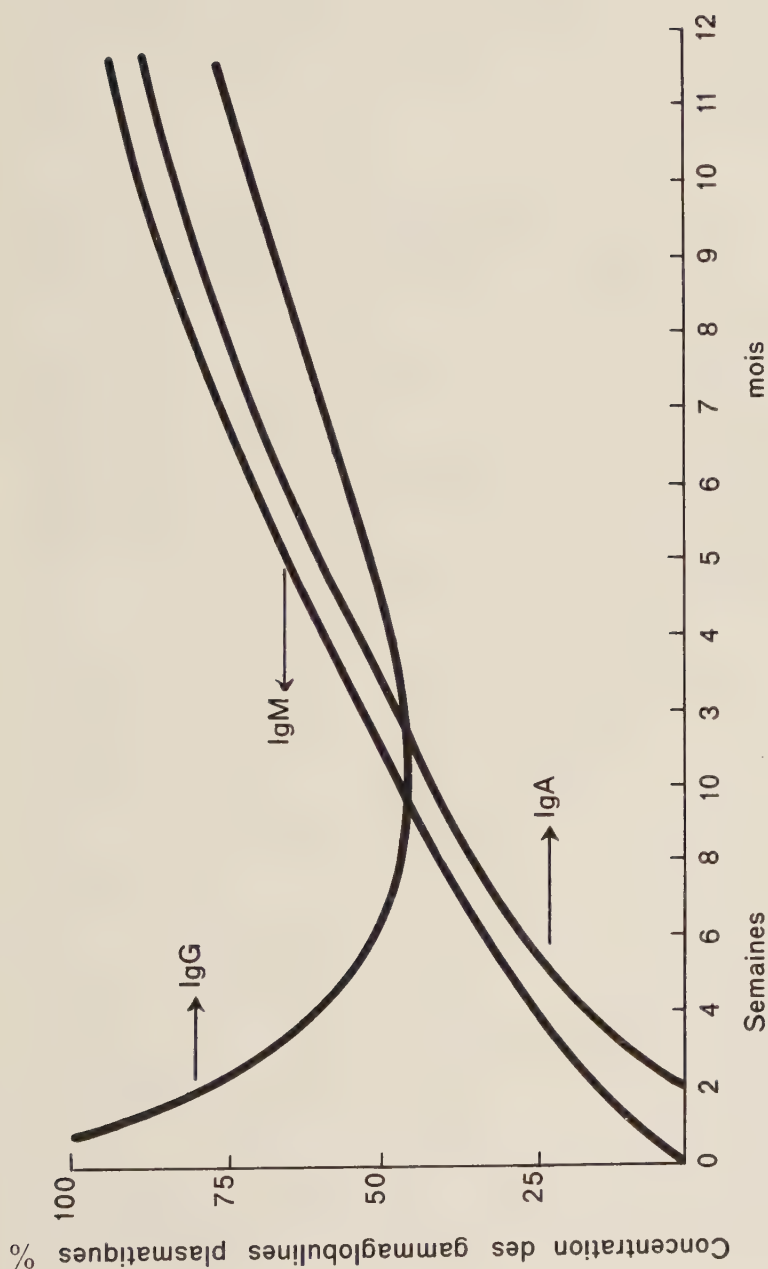
Le nouveau-né est donc un être particulier présentant physiologiquement une réponse immunitaire déficitaire. On a beaucoup insisté sur son inertie immunologique et l'on a essayé d'en tirer profit pour créer les fameux états expérimentaux de tolérance immunitaire acquise, très en vogue depuis l'intérêt croissant des recherches orientées sur les possibilités des greffes.

En fait, come le souligne SMITH, l'être humain ne semble jamais passer par un stade d'inertie immunitaire complète ; la réponse du nouveau-né à une stimulation antigénique est certes viciée, dissociée, partielle et incomplète, mais elle existe néanmoins. Cet état déficitaire est comblé par l'action supplétive de l'héritage maternel des gamma-globulines. Ce trésor immunitaire s'épuise lentement au fur et à mesure que s'édifie et se perfectionne le propre système de défense d'un être désormais indépendant.

Cet état de transition, pour physiologique qu'il soit, n'en est pas moins caractérisé par ses faiblesses et ses lacunes : le nouveau-né est extrêmement vulnérable et sensible aux agressions bactériennes et virales.



Evolution du taux des gamma-globulines pendant la première année de la vie.



Concentration des immuno-globulines pendant la première année de la vie.

Nous reviendrons sur la possibilité de voir cette période d'immaturité immunologique se prolonger au-delà d'une limite physiologique qui pourrait être fixée autour du sixième mois. Nous la distinguerons nettement des états pathologiques de carence immunitaire dissociée du grand enfant.

Absence d'immuno-globuline G - IgG ($7\text{ S } \gamma_2$).
et de l'immuno-globuline A - IgA ($\beta_2\text{ A}$)
et augmentation de l'immuno-globuline M - IgM ($\beta_2\text{ M}$).

Ce type de carence dissociée en immuno-globulines décrit dans la littérature anglo-saxonne sous le nom de dysglobulinémie type I est certainement le plus répandu. Il existe actuellement, dans la littérature, une vingtaine d'observations publiées, comportant une étude immunologique détaillée, mais de l'avis de tous les auteurs ce chiffre ne reflète pas la fréquence réelle de cette anomalie.

Il s'agit, dans tous les cas, de carences immunitaires dont la traduction clinique est typique, comportant, au point de vue électrophorétique, une hypogamma-globulinémie plus ou moins importante. Dans certains cas (BARTH), l'électrophorèse sur papier est entièrement normale. L'immuno-électrophorèse montre en revanche l'absence de traits de précipitation des IgG et IgA, le trait de l'IgM étant normal ou très accusé. Des méthodes de mesure quantitative ont permis d'objectiver des taux variables pouvant aller jusqu'à trois fois le taux normal (HEREMANS), six fois le taux normal (GLEICH), huit fois le taux normal (HUNTLEY), quinze fois le taux normal (BARTH). On conçoit aisément que l'aspect électrophorétique du sérum soit dans ce dernier cas normal, car un taux de IgM à 15 grammes par litre suffit à réaliser un pic gamma dont ni la taille, ni l'allure ne feraient soupçonner la possibilité d'une carence en immuno-globulines. On conçoit aussi l'intérêt de pratiquer une immuno-électrophorèse au cours des ces « hypogamma-globulinémies » ou « normogamma-globulinémies »

qui peuvent être en fait des absences totales de certaines catégories de globulines immunes masquées par la production exagérée de macro-globulines.

AUGMENTATION DES IMMUNO-GLOBULINES ET PARAPROTÉINÉMIES.

Il convient, d'autre part, d'insister sur la différence essentielle qui existe entre le cadre nosologique ainsi décrit et des affections tumorales ou néoplasiques caractérisées par l'augmentation parfois monstrueuse d'une des trois immuno-globulines connues. La macro-globulinémie de WALDENSTRÖM réalise un tableau qui pourrait paraître analogue : augmentation de l'IgM avec souvent déficit en immuno-globulines fonctionnelles ; il peut s'y ajouter un syndrome clinique et biologique de carence en anticorps. Il en est de même pour les myélomes caractérisés par la prolifération considérable des IgA ou IgG. Ces protéines, bien que manifestement pathologiques, semblaient posséder, dans la plupart des cas, la spécificité immuno-chimique des gamma-globulines physiologiques, au point que certains auteurs leur refusaient l'épithète de « paraprotéines » sous laquelle elles ont été initialement désignées et qui devait être réservée à des substances protéiques étrangères au sérum normal. En fait, cette ressemblance immunologique n'est qu'apparente ; les protéines myélomateuses sont dépourvues de certains déterminants antigéniques normaux ; elles se classent en groupes K et L comme les immuno-globulines normales, mais il n'existe qu'un type K ou L au cours des myélomes ou macro-globulinémies alors que les deux se rencontrent en quantité égale, chez le sujet normal. Cette constatation vient souligner le caractère profondément aberrant de la prolifération des globulines myélomateuses, et c'est à ce titre que le terme de paraprotéinémie mérite d'être conservé. En revanche, comme l'ont montré BARTH et collaborateurs, les deux types antigéniques de l'immuno-globuline M sont augmentés dans l'affection qui nous intéresse, témoignant du caractère fonctionnel et purement réactionnel de l'élévation protéique.

LE CARACTÈRE DES RÉPONSES IMMUNITAIRES.

Bien que l'histoire clinique de ces malades rappelle étrangement celle des agamma-globulinémies globales, classiques, le bilan immunologique en est très différent. Il ne s'agit plus d'une paralysie immunitaire totale, d'une sidération des fonctions immunologiques, mais plutôt d'une parésie sélective, véritablement dissociée, ces sujets conservant la capacité de fabriquer de façon préférentielle et à des taux parfois considérables certaines catégories d'anticorps : les iso-hémagglutinines se trouvent fréquemment à des taux normaux ou élevés (ROSEN, HONG, ACKERMAN, GLEICH) : il en est de même pour les anticorps de FORSMANN et les anticorps antityphiques O qui sont en grande partie des IgM. Occasionnellement, l'on peut détecter la présence de catégories supplémentaires d'anticorps antibactériens ou viraux (GLEICH, ACKERMAN) de même que l'existence d'une sensibilité cutanée retardée. Cette faculté fragmentaire de synthèse des anticorps ressort de chaque observation publiée et elle distingue nettement ces carences dissociées de l'agamma-globulinémie de BRUTON ou de la lymphocytophtisie avec agamma-globulinémie. Il n'en reste pas moins que le caractère déficitaire de la réponse immunitaire peut être prouvé et rend compte de la sensibilité clinique de ces sujets aux agressions virales et bactériennes : réaction de SHICK fréquemment positive après vaccination antidiphtérique, absence de montée d'anticorps à la suite de vaccination antitétanique et antipoliomyélitique, rejet tardif et imparfait de greffes cutanées (HONG, HUNTLEY). Dans certains cas, les iso-hémagglutinines sont elles-mêmes absentes et la vaccination antityphique n'entraîne pas une élévation des anticorps O (GLEICH).

DYSGAMMA - GLOBULINÉMIE ET CELLULES FORMATRICES D'ANTICORPS ; CONSIDÉRATIONS PATHOGÉNIQUES.

Quel est l'état des cellules génératrices d'anticorps au cours de cette affection caractérisée par l'altération partielle des processus de défense immunitaire ?

Tous les intermédiaires existent entre l'aplasie totale et la présence des lignées lymphoplasmocytaires d'aspect normal : hypoplasie des tissus lymphoïdes et absence totale de plasmocytes sur les frottis médullaires dans le cas de ROSEN, mêmes constatations avec par ailleurs atrophie thymique dans les observations de HONG et ACKERMAN, lymphocytophtisie avec dysgamma-globulinémie dans celles de BRETON, simple diminution du nombre des plasmocytes d'aspect par ailleurs normal (ISRAEL-ASSELAIN), organes lymphoïdes normaux ou hypertrophiés, plasmocytes morphologiquement et numériquement suffisants (HUNTLEY, GLEICH, BARTH): Le caractère fonctionnel de ces plasmocytes a été également prouvé. Leur cytoplasme réagit en immuno-fluorescence et la présence d'anticorps liés aux IgM est aisément décelée. Il est important d'insister sur le fait que les IgM sont seules présentes, à l'exclusion des autres immuno-globulines. Cette constatation corrobore les résultats obtenus par les techniques d'étude qualitative et quantitative des immuno-globulines sériques et démontrent que la cause du déficit protéique doit être recherchée au niveau de la source même, à l'échelon de la biosynthèse cellulaire. Elle pose au clinicien le problème ardu de l'origine cellulaire de l'immunité. Les immuno-globulines sont-elles produites par des lignées lymphoplasmocytaires morphologiquement ou fonctionnellement distinctes ? Dans le cas particulier qui nous préoccupe, la disparition des immuno-globulines G et A est-elle la conséquence de l'absence congénitale des lignées cellulaires qui en assurent spécifiquement la synthèse ? L'hétérogénéité des anomalies cellulaires constatées au cours de ce syndrome biologique, par ailleurs parfaitement cohérent, n'est pas faite pour éclaircir ce problème. Cette hétérogénéité est cependant un argument contre la pluralité morphologique des cellules formatrices d'anticorps.

On tend de plus en plus à admettre l'existence d'un vice métabolique de la synthèse des chaînes protéiques d'immuno-globulines. On pense, avec GLEICH et collaborateurs, BARTH et collaborateurs, qu'il s'agit en l'occurrence d'un défaut dans la production des chaînes lourdes des IgA et

IgG (chaînes α et γ) alors que la synthèse des chaînes lourdes de type μ , spécifiques de l'IgM, ainsi que celle des chaînes légères communes à toutes les immuno-globulines reste possible. La présence, chez les malades étudiés, des chaînes légères de type κ et λ est certaine : elles ont été mises en évidence de façon élective et spécifique par les méthodes d'immuno-fluorescence (BARTH), elles se retrouvent dans les déchets du catabolisme urinaire (GLEICH). En revanche, seules les chaînes lourdes de type μ (appartenant aux IgM) ont pu être identifiées au cours des dysgamma-globulinémies. Nous rappelons que les chaînes lourdes confèrent aux immuno-globulines leur spécificité antigénique et qu'elles sont différentes pour chacune d'entre elles. L'on conçoit aisément que l'absence élective de chaînes lourdes spécifiques des IgG et IgA entraîne ipso facto la disparition de ces deux catégories d'immuno-globulines.

Nous insisterons plus loin sur le caractère vraisemblablement génétique et héréditaire de cette anomalie.

Si la carence dissociée en globulines anticorps prend ainsi l'aspect d'une erreur métabolique, l'on peut s'interroger sur la signification de l'augmentation paradoxale des IgM au cours d'une affection caractérisée par l'absence de la plupart des anticorps habituellement liés aux gamma-globulines 7 S. Cette augmentation peut être en effet secondaire, acquise. ROSEN rapporte le cas extrêmement curieux d'un enfant ayant présenté initialement une agamma-globulinémie globale avec absence des IgA, IgG et IgM et paralysie immunologique totale. Ce même enfant, six ans plus tard, présentait un taux élevé de IgM et avait acquis un taux relativement élevé d'iso-hémagglutinines. Il était capable de synthétiser des anticorps antityphoparatyphiques O après vaccination. Le taux des anticorps flagellaires, habituellement liés aux IgG, était insignifiant. L'hypothèse d'une synthèse compensatrice (HEREMANS) vint ainsi à l'esprit. La production exubérante de macro-globulines représenterait dans ce cas un processus de défense de l'organisme qui, ne pouvant pas constituer sa réserve normale d'anticorps, produit les anticorps qui lui sont accessibles.

c'est-à-dire les IgM. Les effets de la thérapeutique substitutive semblent confirmer cette conception. Dans l'observation de BARTH, les fluctuations du taux sérique des IgG contrôlaient en quelque sorte la synthèse des IgM, car tout apport exogène de gamma-globulines freinait de manière sensible cette synthèse : relativement abaissé au cours du traitement par les gamma-globulines, le taux des IgM monta de manière considérable pendant les six mois d'arrêt de la thérapeutique, pour chuter à nouveau lorsque les injections d'immuno-globulines furent reprises. Des faits analogues ont été signalés par HUNTLEY et collaborateurs qui notent, parallèlement à la diminution du taux de l'IgM, l'abaissement du titre des iso-hémagglutinines, très élevé avant la thérapeutique.

Nous avons vu que, chez le nouveau-né, la synthèse de l'IgM précède celle des autres immuno-globulines. Les IgM peuvent couvrir en quelque sorte, pendant une période donnée, un champ d'action plus vaste, plus large et étendre leur activité dans le domaine des gamma-globulines provisoirement absentes. On pourrait imaginer un processus semblable dans le cas des sujets atteints d'agamma-globulinémie. Mais quand bien même la macro-globulinémie ferait figure de processus compensateur, ce dernier reste inefficace. L'augmentation des IgM ne semble pas améliorer le tableau clinique présenté par ces malades, qui restent toujours vulnérables et exposés aux infections. La variation inhabituelle qui affecte les IgM n'est pas dénuée de traduction immunologique. Cependant, si cette variation, qui fait figure de curiosité, possède un intérêt théorique considérable, elle est insuffisante sur le plan pratique pour conférer au sujet carencé une défense immunitaire efficace.

Absence d'immuno-globulines M et A - IgM et IgA

(β_2 M et β_2 A).

Bien que la plus anciennement connue, cette anomalie biologique caractérisée par l'absence de l'IgA et IgM avec conservation d'un taux normal de IgG s'est avérée rare.

Les cas actuellement publiés et qui méritent d'être retenus sous ce vocable sont exceptionnels. En effet, il faut systématiquement éliminer de ce cadre nosologique les carences transitoires en IgA et IgM du nourrisson et de l'enfant en bas âge sur lesquels nous insisterons plus loin.

Voici, brièvement résumée, l'observation initiale de GIEDION et SCHEIDEGGER (1957) qui constitue d'ailleurs la première observation de carence dissociée en anticorps.

Garçon de 5 ans dont l'histoire est cliniquement celle d'innombrables épisodes infectieux cutanés, rhino-pharyngés et pulmonaires. Ce garçon, qui fit jusqu'à l'âge de 4 ans onze pneumonies, présentait en outre une hypotrophie considérable, un glaucome chronique, un eczéma chronique et une encéphalopathie spasmodique, type maladie de LITTLE.

Alors que le taux des gamma-globulines était normal quantitativement, on notait l'absence des fractions globuliniques IgM et IgA.

Il existait une parésie immunologique comme dans les agammaglobulinémies classiques :

- taux des iso-hémagglutinines : 1/1 (enfant du groupe O) ;
- absence d'augmentation du taux des antitoxines après essais d'immunisation de l'enfant par vaccinations antitétanique et anticoquelucheuse ;
- absence d'agglutinines somatiques O après vaccination TAB, mais présence d'anticorps flagellaires H ;
- réaction de SHICK positive après vaccination antidiphtérique ;
- réactions tuberculiniques négatives ;
- réaction plasmocytaire déficiente de la moelle et des ganglions lymphatiques après essais d'irritation locale ou intraveineuse. L'état infectieux contrastait toujours avec une faible leucocytose et une augmentation modérée de la vitesse de sédimentation ;
- une greffe cutanée homologue s'est développée sans phénomène de rejet.

Effet très satisfaisant, au moins sur le plan clinique, de la thérapeutique substitutive (administration de 8 millilitres de gamma-globulines par mois). Apparition, sous cette thérapeutique, des iso-hémagglutinines à des taux inférieurs à la normale mais existant néanmoins. Par contre, absence de montée d'anticorps somatiques antityphoparatyphiques.

L'histoire de cet enfant évoque cliniquement celle d'une agammaglobulinémie. Biologiquement, il s'agit bien d'un syndrome de carence en anticorps, d'une altération des moyens de défense immunitaire. L'anomalie immunologique consistant en l'absence des IgM et IgA était insuffisante pour modifier l'aspect du pic gamma à l'électrophorèse (les IgM et IgA ne constituent quantitativement que 10 à 20 % de l'ensemble des globulines immunes).

C'est la description de cette anomalie qui nous mit sur la voie de la découverte d'un déficit analogue, partiel, du système gamma-globulinique ; il s'agissait d'une enfant de 12 ans, suivie depuis de nombreuses années pour un syndrome typique d'infections à répétition, mais dont le profil électrophorétique était normal ou subnormal.

OBSERVATION I. — SERVICE DE M. LE P^r BERNHEIM [12].

A... Marie-France. — Enfant née le 12 juillet 1951 (âgée de presque 12 ans), hospitalisée dans le service à quatre reprises.

Ses parents, de même que ses trois frères et sœurs, sont en bonne santé. Par contre, Marie-France présente déjà un passé pathologique lourdement chargé.

Avant sa première admission dans le service, en 1957, il faut retenir, dans ses antécédents, l'existence de très nombreux épisodes infectieux otitiques et rhino-pharyngés, étagés entre l'âge de 1 et 5 ans.

Premier séjour : 21 mars 1957.

Hospitalisée pour pneumopathie et hyperthermie. A l'entrée, l'enfant frappait par son faciès terreux avec cyanose des lèvres et des extrémités.

L'épisode infectieux a été jugulé assez facilement par les antibiotiques et la corticothérapie, et ce qui a dominé, lors de ce premier séjour, c'était une anémie hypochrome très importante qui est restée à l'époque sans explication. Le chiffre des globules rouges oscillait entre 2.300.000 et 3.000.000. Le taux d'hémoglobine entre 37 et 70 %. Il n'y avait pas d'anomalies concernant la lignée leucocytaire. Le myélogramme ne révélait pas d'anomalies notables : la lignée plasmocytaire était bien représentée. Un bilan complet d'hémolyse se révélait normal.

Les séjours ultérieurs devaient confirmer la persistance de l'anémie et mettre en évidence un trouble de la coagulation. Cette anémie s'expliquait dès lors par les épistaxis répétés et les hémorragies occultes présentées par cette enfant. Lors du premier séjour, la correction de l'anémie a nécessité deux transfusions sanguines et la prescription d'un traitement martial.

Deuxième séjour : 4 décembre 1958.

Hospitalisée pour pneumopathie droite et hyperthermie. Poids à l'entrée : 17,500 kg.

Les antibiotiques ont permis de juguler l'état infectieux, mais dans le Service, l'enfant a présenté plusieurs épistaxis, les Weber pratiqués dans les selles étaient positifs et les examens systématiques mettaient en évidence des troubles hématologiques :

- allongement du temps de saignement : quinze minutes ;
- le temps de coagulation était légèrement augmenté : incipiens, onze minutes ; terminal, vingt-deux minutes ;

- anomalies de la thrombo-plastino-formation par déficit en globulines antihémophiliques A et B ou PTA :
 - test de BIGGS et DOUGLAS,
 - test plaquettaire : thrombo-plastino-formation normale,
 - test global : thrombo-plastino-formation diminuée,
 - test plasmatique : thrombo-plastino-formation diminuée,
 - test sérique : thrombo-plastino-formation diminuée ;
- plaquettes numériquement, morphologiquement et fonctionnellement normales.

L'ensemble de ces anomalies nous a fait soulever l'hypothèse d'une maladie de WILLEBRAND, mais ce diagnostic fut écarté par les examens ultérieurs.

L'anémie persistait bien que plus modérée.

Un nouveau myélogramme montrait une moelle riche, hyperplasique, irritative : érythroblastose, éosinophilie, plasmocytose médullaire.

Test à la sueur : Na, 27 mEq ‰ ; Cl, 39,9 mEq ‰.

Sérologie virale négative.

Etant donné son état précaire et son hypotrophie, l'enfant fut envoyée en convalescence à l'Hôpital de Giens (Var).

Troisième séjour : 17 novembre 1961.

Poids : 21,500 kg. Taille : 125 centimètres.

Depuis sa dernière admission dans le Service et malgré les cinq mois de convalescence au bord de la mer, l'état général de l'enfant est resté médiocre. Elle a présenté de nombreux épistaxis et poussées hyperthermiques.

L'affection motivant l'hospitalisation était une pneumopathie bilatérale avec signes auscultatoires et opacité radiologique prédominant au niveau des lobes inférieur et moyen droits. Un essai de traitement antibiotique à domicile pendant trois jours était resté inefficace.

A l'entrée, la scène fonctionnelle était au premier plan avec dyspnée, cyanose, altération du faciès. La guérison fut lente à obtenir, mais finalement les signes cliniques, puis radiologiques s'estompèrent.

Les tests viraux pneumotropes étaient négatifs et, devant la répétition des épisodes infectieux pulmonaires, une électrophorèse et une immuno-électrophorèse ont été demandées.

Electrophorèse : gamma-globulines, 12,9 %.

Immuno-électrophorèse (tracé interprété rétrospectivement car, à l'époque, ce fait n'a pas été remarqué) : absence de IgM et IgA.

Au point de vue hématologique, il faut noter la persistance de l'anémie (3.000.000 de globules rouges), mais le bilan de coagulation pratiqué lors de ce séjour était normal.

Quatrième séjour : 5 janvier 1963.

Adressée pour pneumonie droite et hyperthermie.

Un essai de traitement par la terramycine, pendant trois jours, fut inopérant à domicile. L'enfant avait présenté, trois semaines auparavant, un épisode pulmonaire aigu l'ayant maintenue alitée et fébrile pendant huit jours.

A l'entrée, l'enfant frappait toujours par son hypotrophie (24 kilogrammes, 130 centimètres à 11 ans et demi) et par l'altération de son état général. Les examens mettaient cette fois-ci en évidence :

- persistance de l'anémie :
 globules rouges : 3.600.000,
 globules blancs : 6.300,
 hémoglobine : 13,2,
 valeur globulaire : 82 %,
 plaquettes, 310.000 ;
 polynucléaires neutrophiles..... 38
 polynucléaires éosinophiles..... 9
 lymphocytes 34
 moyens monocytes..... 9
 monocytes 10

- une imprégnation lipiodolée de l'arbre bronchique fut pratiquée : elle montrait l'existence de bronchiectasies discrètes, mais incontestables du territoire lobaire inférieur droit ;

Les sécrétions bronchiques, prélevées lors de l'introduction de la sonde de bronchographie, ensemencées pour examens bactériologique et parasitologique, donnèrent lieu au développement de : pneumocoque, staphylocoque blanc, Neisseria, levures (ces dernières n'ont pas été identifiées, il ne s'agissait pas de Candida) ;

- persistance du trouble de la coagulation, retrouvé par deux bilans successifs (8 janvier 1963 et 30 janvier 1963) ;

Le temps de saignement est normal ;

Test de BIGGS et DOUGLAS global et sérique perturbé, test plasmatique normal. Il ne s'agissait cependant pas d'une hémophilie B ni C car le test sérique n'était pas corrigé par un sérum d'hémophile A, B ou C. Il était corrigé par l'extrait plaquettaire (céphaline). Il s'agissait donc d'un déficit sérique et peut-être plaquettaire que nous n'avons pas pu étiqueter ;

- bilan immunologique :

l'électrophorèse montrait une légère diminution des gamma-globulines :

gamma-globulines à 9 % (13 janvier 1963),

gamma-globulines à 10,5 % (15 janvier 1963),

gamma-globulines à 9 % (30 janvier 1963) ;

l'immuno-électrophorèse (Professeur agrégé CREYSEL) (fig. 2) :

Plusieurs examens furent pratiqués ; certains d'entre eux ont utilisé, outre le sérum antihumain normal, l'antisérum 365 et d'autres antisérums spécifiques mettant en évidence de façon élective les globulines IgM et IgA ;

Les immuno-électrophorèses, pratiquées dans ces conditions, montraient l'absence constante des traits de précipitation des immuno-globulines A et M.

Soulignons d'autre part :

Le taux inhabituellement bas pour l'âge de l'enfant des iso-hémagglutinines (enfant du groupe Rh +) :

iso-hémagglutinines anti-A : recherche positive jusqu'à 1/8 ;

iso-hémagglutinines anti-B : recherche positive jusqu'à 1.

Tests viraux négatifs.

Taux bas des anticorps antityphiques et antiparatyphiques (mais l'enfant n'a pas été vaccinée), séro-diagnostic négatif à toutes les dilutions de 1/12 à 1/3.200.

Anticorps antistreptococciques :

antistreptolysine : 8 unités ;

antihyaluronidase : 170 unités ;

antistreptokinase : une fois le taux normal ;

antistaphylolysine : 0,12 unité ;

antipneumolysine : moins de une fois le taux normal.

Ces chiffres extrêmement bas par rapport à ceux observés couramment dans nos laboratoires sont d'autant plus frappants qu'il s'agissait, dans notre cas, d'une enfant soumise constamment aux agressions bactériennes.

Notons enfin que l'enfant, qui avait subi une vaccination au B.C.G., présentait des réactions tuberculiniques négatives.

Evolution : depuis le mois de février 1963, date à laquelle la carence en IgM et IgA fut constatée, l'enfant a reçu 15 centimètres cubes de gamma-globulines (préparation du Centre de Transfusion Sanguine), à trois semaines d'intervalle.

Un nouveau bilan fut pratiqué le 12 mars 1963, huit jours après l'injection intramusculaire de gamma-globulines.

Electrophorèse : gamma-globulines à 8,9 %.

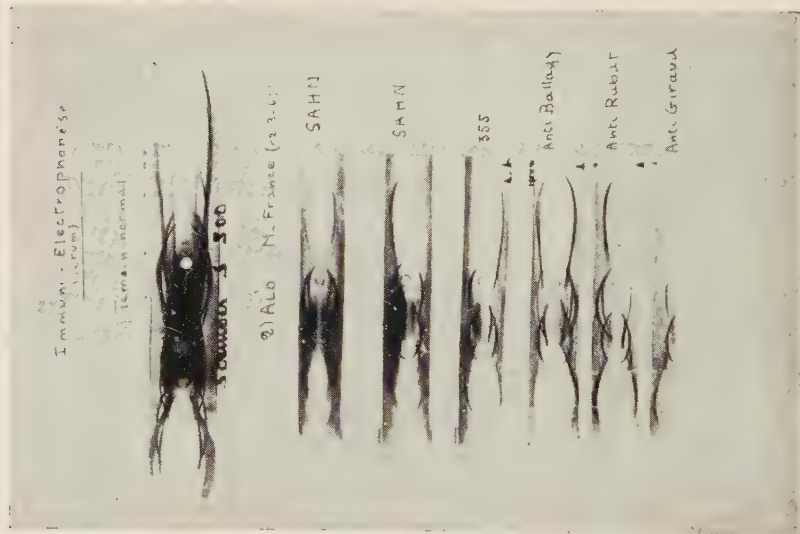


Fig. 2. — Absence de traits de précipitation des IgM et IgA sur les tracés pratiqués avec le sérum antihumain normal, avec le sérum 365 et avec des immun-sérums préparés spécialement pour la mise en évidence de ces immuno-globulines.

Ces deux traits de précipitation sont bien visibles pour le sérum pris comme témoin.

Immuno-électrophorèse : aspect inchangé. Absence de IgM et IgA.

La recherche des iso-hémagglutinines anti-A et anti-B a montré leur présence toujours à un taux faible :

globules A, 1/8 ;

globules B 1.

Le bilan de coagulation était sans grand changement par rapport aux précédents.

Son état clinique était satisfaisant pendant les six mois qui ont suivi le début de la thérapeutique substitutive, mais, au terme de cette période, l'enfant fut définitivement perdue de vue.

DISCUSSION.

Il s'agit donc d'une enfant de 12 ans présentant depuis l'âge de 1 an de nombreux épisodes infectieux surtout pulmonaires. Leur répétition était responsable de son mauvais état général, de son hypotrophie, de la constitution de bronchiectasies dans le territoire lobaire inférieur droit.

Les recherches immunologiques ont mis en évidence un déficit portant électivement sur les IgM et IgA, le taux des gamma-globulines décelable par l'électrophorèse étant subnormal. Parallèlement à ce déficit globulinique, il existait un syndrome de carence en anticorps signé par le taux bas des iso-hémagglutinines et des anticorps bactériens.

Nous aurions voulu mettre en évidence une amélioration des tests immunologiques sous l'influence de la thérapeutique par les gamma-globulines.

Le tracé immuno-électrophorétique resta cependant inchangé. Ceci n'est pas étonnant car les doses injectées sont toujours faibles. Elles ne tendent pas à assurer le taux physiologique des immuno-globulines mais le taux minimum efficace.

Le titrage des iso-hémagglutinines A et B n'a pas subi de modifications, mais il a été vérifié que les gamma-globulines thérapeutiques, par ailleurs riches en anticorps, étaient pauvres en agglutinines anti-A et anti-B. Elles sont, en effet, préparées à partir de pools de plasma dans lesquels ces anticorps sont dilués et neutralisés (Dr JOUVENCEAUX).

La discussion du désordre hématologique reste ouverte :

Le trouble de la coagulation n'est-il pas dû à un déficit sérique lié notamment aux globulines absentes ? C'est une hypothèse qui serait satisfaisante pour l'esprit (les globulines antihémophiliques par exemple sont des β -2-globulines) mais dont la vérification est impossible. De toute manière, le bilan de coagulation, pratiqué huit jours après l'injection des gamma-globulines, montrait la persistance des anomalies constatées auparavant.

Il est évident que notre observation s'intègre parfaitement dans le cadre décrit par GIEDION et SCHEIDEGGER : séméiologie clinique et biologique de carence immunitaire, certitude du diagnostic par l'immuno-électrophorèse

montrant l'absence isolée des IgM et IgA. L'atteinte des lignées formatrices d'anticorps se retrouve dans toutes les observations publiées (GIEDION et SCHEIDEGGER, BARANDUM, notre observation, PENA et collaborateurs). Elle ne fait que confirmer l'altération profonde des possibilités de défense immunitaire. De même que dans la catégorie des carences dissociées en anticorps décrite précédemment, l'hétérogénéité des constatations histologiques interdit toute déduction quant au rôle d'un type cellulaire précis dans la synthèse des IgA et IgM. On ne saurait parler avec certitude d'un arrêt de maturation cellulaire. En revanche, l'hypothèse d'un vice de synthèse des chaînes lourdes α et μ spécifiques des IgA et IgM est plausible. La cause précise de cette anomalie reste hypothétique : s'agit-il d'un trouble métabolique ou enzymatique ? Ce trouble siège-t-il au niveau même de la cellule formatrice d'anticorps ? Ou bien intéresse-t-il les cellules informatrices, à activité macrophagique, dont le rôle préliminaire de captation et de préparation de l'antigène est actuellement démontré ?

On est frappé par la similitude qui existe, sur le plan immuno-électrophorétique, entre le nouveau-né d'une part, et les enfants des observations précédentes d'autre part. Le sérum du nouveau-né, dépourvu d'immuno-globulines G et M, est riche en gamma-globulines lentes d'origine maternelle qui traversent facilement le filtre placentaire. Tout se passe comme si la carence néo-natale transitoire et physiologique en IgM et IgA s'est pérennisée dans le cadre nosologique que nous venons de décrire sous la forme d'une abêta₂ globulinémie permanente.

Cette interprétation nous semble revêtir une certaine importance : toutes les transitions existent entre l'absence physiologique des IgM et IgA qui caractérise la période néo-natale et la carence manifestement pathologique responsable de l'altération des processus de défense immunitaire dans les observations citées. Des simples retards à l'apparition des immuno-globulines A et M sont fréquents ; ils peuvent accompagner des syndromes d'infections à répétition. Nous en apporterons plus loin des exemples précis.

Le caractère régressif de ces carences dissociées pourrait constituer un argument en faveur d'une pathogénie métabolique du déficit en chaînes lourdes α ou μ . En effet, la pathologie des erreurs du métabolisme par désordres biochimiques comporte de nombreux exemples d'anomalies enzymatiques congénitales, partiellement ou totalement réversibles.

Quoiqu'il en soit, la notion d'âge nous semble essentielle pour admettre l'authenticité d'un déficit isolé en IgM et IgA. L'âge de 3 ans nous paraît une limite inférieure en deça de laquelle ce syndrome biologique ne doit être admis qu'avec circonspection.

Le déficit en IgM et IgA peut-il rester sans traduction immunologique nettement décelable ? Ceci n'a jamais été signalé dans la littérature, mais l'observation suivante semble le confirmer :

OBSERVATION II. — SERVICE DE M. LE P^r MONNET.

Nous avons eu l'occasion d'observer le cas d'un enfant de 8 ans ayant présenté dans sa vie quatre pneumopathies à adéno-virus, authentifiées par l'étude sérologique qui a surpris chaque fois la montée et la descente des anticorps spécifiques de cette virose. L'enfant présentait une absence d'IgM et une forte diminution d'IgA (immuno-électrophorèses pratiquées avec immun-sérums spécifiques le 8 juin 1964, 9 décembre 1964, 21 mai 1965). L'étude immunologique montrait cependant l'existence de réactions immunitaires entièrement normales : les iso-hémagglutinines étaient présentes à des taux normaux, l'enfant avait normalement fabriqué des anticorps à la suite d'une triple vaccination antidiphthérique, tétanique, poliomyélitique, et nous avons pu constater la montée des anticorps spécifiques par des dosages pratiqués avant et après une coqueluche bénigne.

L'existence des infections répétées à adéno-virus est connue et peut survenir chez des sujets indemnes d'un syndrome de carence immunitaire. Les moyens de défense immunologique de notre petit malade étaient de type physiologique. Il est donc probable que l'absence d'IgM et IgA ne représentait, dans ce cas, qu'une anomalie immuno-électrophorétique sans retentissement sur l'équipement immunitaire. Ce phénomène, dont nous discuterons la signification, se retrouve avec une grande fréquence dans le cadre nosologique suivant.

Absence isolée de l'immuno-globuline A - IgA (γ_1 A, β_2 A).

L'absence d'immuno-globuline A se retrouve pratiquement toujours lorsqu'il y a un déficit dans la production des deux autres immuno-globulines (WEST, HEREMANS). Ainsi, cette absence est pratiquement constante dans l'hypogamma-globulinémie transitoire du nourrisson, dans les agamma-globulinémies classiques, dans les dysglobulinémies avec augmentation des macro-globulines et, nous l'avons vu, dans le déficit global en immuno-globulines bêta₂ (IgM + IgA).

L'absence isolée de IgA n'est pas rare. Elle a été signalée par de multiples auteurs et nous l'avons rencontrée nous-même à plusieurs reprises chez des enfants en bas âge. La valeur pathologique de cette anomalie mérite d'être discutée : s'agit-il d'une simple découverte immuno-électrophorétique ou bien d'une entité biologique ayant une traduction clinique précise ?

Deux séries d'arguments, apparemment contradictoires, peuvent être avancées :

1° Absence isolée d'IgA sans déficit immunologique.

L'absence isolée d'immuno-globuline A a été maintes fois signalée chez des individus ne présentant aucun déficit immunologique. WEST et collaborateurs, ayant pratiqué une étude systématique portant sur 198 sérums différents pris au hasard, trouvent 13 cas de déficit sélectif portant sur l'IgA. Dans 8 de ces 13 cas, le taux extrêmement bas confinait pratiquement à l'absence totale. Dans tous ces cas, aucune manifestation morbide connue ne fut identifiée et, surtout, ces sujets ne présentaient pas les signes d'une carence en anticorps. Des contrôles immuno-électrophorétiques ont pu être pratiqués dans certains cas avec un recul allant de quatre à dix-sept mois. Les tracés montraient la persistance de l'anomalie constatée initialement. Il ne s'agissait donc pas d'une absence transitoire mais d'un déficit stable et permanent.

Des faits analogues ont été signalés par HEREMANS.

BURTIN, ayant pratiqué des contrôles systématiques dans les familles des agamma-globulinémiques, trouve, toujours chez des sujets cliniquement indemnes, des déficits plus ou moins importants et isolés en IgA.

BACHMANN et collaborateurs rapportent le cas de deux sœurs atteintes de lupus érythémateux disséminé. L'une de ces malades, âgée de 15 ans, présentait une absence quasi totale de IgA. Il n'y avait pas de syndrome clinique d'infections à répétition. Cette observation est remarquable car, au cours du lupus érythémateux, l'IgA et les autres immuno-globulines sont habituellement augmentées (HERMANS).

ROCKEY et collaborateurs rapportent deux cas d'absence totale et isolée de IgA chez des sujets par ailleurs bien portants. Les IgM et IgG étaient présentes et immunologiquement actives. Ces auteurs pensent que le déficit restreint et limité à une seule catégorie d'immuno-globulines est dû à un vice de synthèse des chaînes protéiques lourdes spécifiques de l'IgA. En effet, les chaînes légères communes à l'ensemble du système gamma et responsables des réactions antigéniques croisées étaient présentes dans ce cas. L'on rejoint ainsi la pathogénie proposée dans les catégories précédentes de carence dissociée en immuno-globulines, l'erreur métabolique intéressant dans ce cas uniquement les chaînes α .

On serait tenté de conclure en se basant sur ces exemples que l'absence de cette seule catégorie de globulines n'entraîne pas, comme l'absence couplée des IgM et IgA, ou l'absence de IgG, une propension aux infections. On peut théoriquement admettre qu'un déficit limité et partiel en anticorps puisse être compensé de façon efficace par la présence des globulines restantes.

Il n'en est pas toujours ainsi.

2° Absence isolée d'IgA et syndrome clinique d'infections à répétition.

D'autres exemples de la littérature, joints à une observation personnelle, semblent au contraire incriminer la responsabilité d'une absence isolée de IgA dans la genèse d'un syndrome clinique d'infections à répétition.

OBSERVATION III. — SERVICE DU D^r FRANÇOIS [32 bis].

Dominique LAF..., née le 24 avril 1958 dans l'Isère.

Accouchement prématuré (un mois avant terme) mais par ailleurs normal.

Poids de naissance : 2.400 grammes.

L'enfant a subi, au cours de la première année, une vaccination antivariolique dont le résultat fut positif et l'évolution normale.

L'histoire pathologique de Dominique débute vers l'âge de 5-6 mois : épisodes infectieux dominés par l'hyperthermie et la toux, étiquetés « bronchites ».

Ces pneumopathies vont désormais se répéter à un rythme inhabituel et prendre tantôt le type asthmatiforme, tantôt celui de broncho-pneumonies aiguës dyspnéisantes. Elles vont apparaître dans le sillage des différentes maladies virales de l'enfance, compliquer et s'associer aux multiples infections rhino-sinusiennes et otitiques auxquelles cette enfant est particulièrement exposée.

A l'âge de 1 an, rubéole suivie de bronchite sévère. Rechute de la pneumopathie quelques mois plus tard.

En mars 1960 : pneumopathie dyspnéisante grave imposant l'hospitalisation de l'enfant à Vienne. Trois rechutes successives dont une a compliqué l'évolution d'une varicelle sévère, ayant évolué sur un mode malin.

L'année 1961 est également marquée par de nombreux épisodes infectieux : une broncho-pneumopathie et quatre pharyngo-otites avec otorrhée spontanée. Mais, surtout, il faut retenir deux ordres de manifestations qui ont motivé l'hospitalisation dans le Service :

- une pelade décalvante avec chute totale des cheveux et des sourcils, ayant débuté au printemps 1961. Son étiologie est demeurée mystérieuse et, malgré les multiples thérapeutiques entreprises, l'alopécie fut totale pendant dix-huit mois ; la repousse des cheveux s'amorça ensuite progressivement, localisée à certaines régions et laissant persister une pelade par plaques. La guérison est actuellement totale ;
- une asthénie tenace avec impotence musculaire progressive, rendant la marche de plus en plus difficile.

A l'entrée dans le Service (21 juillet 1961), on se trouvait en présence d'un enfant hypotrophique (11.300 kg pour 92 centimètres à 3 ans et 4 mois), qui présentait un tableau de polynévrite diffuse avec abolition

des réflexes tendineux, rotuliens, achilléens et stylo-radiaux ; la faiblesse des différents groupes musculaires était manifeste, bilatérale et symétrique, confirmée par l'électromyogramme qui ne montrait cependant pas de signes d'atrophie neurogène et myogène. Les ponctions lombaires répétées montrant une nette dissociation albumino-cytologique ont permis de porter le diagnostic de GUILLAN-BARRÉ.

21 juillet 1961 (ponction légèrement hémorragique) : 22 éléments ; albumine, 0,60 ; sucre, 0,74.

1^{er} août 1961 : 5 éléments ; albumine, 1,20 ; sucre, 0,67.

Les données du laboratoire (électroencéphalogramme, hémogramme, bilan urinaire, chromatographie des acides aminés, bilan phosphocalcique, test à la sueur, électrophorèse, lipiodogramme) ne montraient pas de modifications pathologiques. Fond d'œil normal.

On prescrivit un traitement vitaminothérapique, on fit un excellent pronostic et, effectivement, la récupération motrice fut totale au terme de quelques mois. Une ponction lombaire de contrôle permettait de vérifier la normalisation du liquide céphalo-rachidien.

Nous avons suivi par la suite, de façon très régulière, la petite Dominique. Les innombrables incidents infectieux qui avaient émaillé sa vie n'ont fait que se multiplier :

En 1962, l'enfant a présenté plusieurs otites et quatre broncho-pneumopathies qui revêtaient toutes un aspect asthmatiforme. Il ne s'agissait cependant pas d'asthme pur, car chaque fois la scopie montrait la présence d'opacités pulmonaires diffuses ou localisées.

Une électrophorèse sur papier, pratiquée en avril 1962, était normale. Des cures à Saint-Honoré-les-Bains furent alors prescrites.

En 1963, on a pu noter plusieurs épisodes pulmonaires dont une broncho-pneumopathie sévère à la suite d'une rougeole. Cette même année, l'enfant présenta un ictère infectieux, dont la durée fut relativement longue (un mois) et deux zonas à six mois d'intervalle. Constantement soumise à des poussées thermiques, l'enfant restait hypotrophique et chétive.

En juillet 1963, on demanda une immuno-électrophorèse à la recherche d'un déficit dissocié en immuno-globulines. Alors que l'électrophorèse sur papier était normale et montrait un taux de gamma-globulines plutôt élevé (19 %), l'immuno-électrophorèse pratiquée avec l'immun-sérum antihumain standard montrait une absence totale et isolée de l'IgA.

Ce résultat fut, par la suite, vérifié et confirmé par l'immuno-électrophorèse du 15 février 1964, du 2 juin 1964 et par celle pratiquée le 15 juillet 1964 et le 2 juillet 1965 avec un immun-sérum spécifique épuisé en gamma-globulines et révélant de façon élective l'immuno-globuline A. Le trait de l'IgA était absent de façon constante, le trait des gamma proprement dites avait un aspect normal. L'IgM était normale ou légèrement augmentée (fig. 3).

L'électrophorèse sur papier montrait toujours l'existence d'un taux normal de gamma-globulines. Le taux global des immuno-globulines 7S apprécié par l'inhibition d'un sérum antigamma 7S (test de WIENER) était nettement diminué.

L'immuno-électrophorèse, pratiquée huit jours après l'injection de 1 gramme de gamma-globulines, ne révélait toujours pas le trait des IgA.

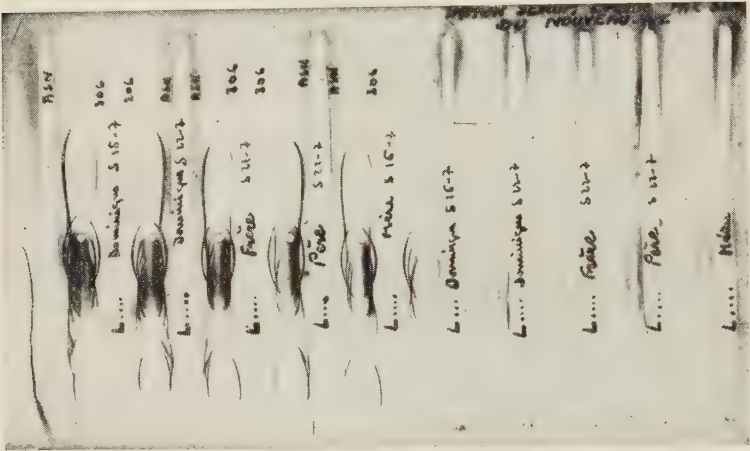


FIG. 3. — Immuno-électrophorèse.

Les divers sérums ont été étudiés avec un antisérum de cheval (mélange 223-306 de l'Institut Pasteur), épuisé par un sérum ne contenant pas de Bêta₂A globulines ni de Bêta₂M globulines.

Cet antisérum révèle très bien les lignes Bêta₂A et Bêta₂M chez les sujets LAF... : mère, père, frère.

Seule, la Bêta₂M est visible chez Dominique.

Ceci confirme les images obtenues avec l'antisérum non épuisé.

L'immun-sérum 306 (riche en anticorps Bêta₂A) épuisé par le sérum de la malade ne révèle plus, dans un sérum normal que la Bêta₂A globuline.

L'épuisement semble par ailleurs total, à l'exception d'une ligne correspondant aux Bêta-lipoprotéines et d'une ligne dans la zone alpha-1 (24 juillet 1964).

LE BILAN IMMUNOLOGIQUE montrait, d'autre part, une carence marquée mais relativement dissociée pour les anticorps naturels ou acquis.

Titrage des iso-hémagglutinines (enfant du groupe O) :

- globules A, 1/16 ;
- globules B, 1/8.

Ces taux sont relativement faibles chez un sujet de 6 ans et demi, âge où ils sont souvent les plus élevés de la vie (D^r JOUVENCEAUX).

Taux d'anticorps streptococciques :

- antistreptolysine : 40 U. ;
- antihyaluronidase : 50 U. ;
- antistreptokinase : normal.

Antipneumolysines : deux fois le taux normal.

Antistaphylolysines : 2 unités.

Ce sont là des taux relativement bas, compte tenu du fait qu'il s'agissait, dans notre cas, d'une enfant constamment soumise à des agressions bactériennes.

L'enfant fut vaccinée au vaccin DT polio (trois injections à un mois d'intervalle). Six jours après la troisième injection, un titrage d'anticorps fut pratiqué (15 juillet 1964).

Virus P.A.A. (méthode de neutralisation ; laboratoire du Professeur SOHIER).

Taux peu élevés mais non négligeables :

— type I : 64 ;

— type II : 4 ;

— type III : 64.

Antitoxines diphtériques (Institut MÉRIEUX) : 0,04 U.A.I. par millilitre.

Ce titre est à la limite de la négativation du Shick. Cette réaction fut trouvée négative, après vaccination, chez Dominique.

Antitoxines tétaniques (Institut MÉRIEUX) : 0,005 U.I. par millilitre, soit un titre vingt fois inférieur à celui habituellement immunisant de 0.1 U.I.

Tests d'allergie cutanée positifs pour les allergènes microbiens (streptocoques).

Les divers hémogrammes pratiqués à l'enfant étaient normaux.

Myélogramme, 8 mai 1964 : frottis médullaire d'intensité cellulaire subnormale. Les différentes lignées sont correctement représentées, y compris les lymphocytes. Par contre, il n'a pas été vu de plasmocytes sur les lames, même au niveau de la trame (Dr GERMAIN).

Des électrophorèses et immuno-électrophorèses ont été pratiquées au frère de Dominique et à ses parents. Aucune anomalie ne fut notée chez les collatéraux dans la zone des bêta-gamma.

Un traitement aux gamma-globulines (1 gramme tous les quinze jours) est institué depuis le 22 juillet 1964. Sous cette thérapeutique, l'amélioration fut spectaculaire et, pendant six mois, Dominique jouit d'une excellente santé. Au terme de cette période, on nota, de plus en plus fréquemment, des épisodes de bronchite asthmatiforme et d'urticaire géante. Leur nature se discute ; il existe certainement un élément infectieux, mais l'étiologie allergique paraît prédominante. Un traitement désensibilisant sera entrepris et les injections de gamma-globulines seront administrées tous les dix jours.

Nous reviendrons sur cette attitude au chapitre de la thérapeutique.

Il s'agit en somme d'une enfant de 7 ans présentant un syndrome typique d'infections à répétition. La propension aux infections existait pour les affections bactériennes, mais aussi pour certaines viroses : rougeole grave, varicelle maligne, hépatite infectieuse prolongée, zona à deux reprises, GUILLAN-BARRÉ...

Les investigations immunologiques mettaient en évidence une parésie immunitaire nette, un déficit en plasmocytes et une absence totale et isolée des immuno-globulines A.

L'ATAXIE TÉLANGIECTASIE.

L'affection connue sous le nom d'ataxie télangiectasie, décrite par M^{me} L. BAR, a fait l'objet de nombreuses publications de neurologues et pédiatres. Il s'agit d'une affection familiale de révélation précoce, qui associe une ataxie cérébelleuse à des télangiectasies cutanées et oculaires. Outre l'atteinte nerveuse, ce syndrome comporte, dans la plupart des cas, des infections rhino-sinusiennes et pulmonaires récidivantes qui aboutissent à la constitution de bronchiectasies. Or, dans les observations qui ont comporté une étude immuno-électrophorétique du sérum, on trouve, chez ces enfants, parfois une diminution globale des gamma-globulines, mais très souvent une diminution isolée de l'IgA (THIEFFRY, BONNET, FIREMAN, PETERSON, JEUNE, KARPATI, ROSENTHAL).

Les observations publiées, centrées sur la symptomatologie neurologique de l'affection comportent rarement une étude immunologique détaillée. Les observations de FIREMAN et collaborateurs, PETERSON et collaborateurs, JEUNE et collaborateurs sont par contre très complètes à cet égard. Certains cas présentés par ces auteurs, toute atteinte ataxique mise à part, sont parfaitement superposables au nôtre et les stigmates du déficit immunitaire s'y retrouvent : faible taux des iso-hémagglutinines dans deux des cas de PETERSON, dans celui de JEUNE, dans deux des cas de EISEN, absence de montée d'anticorps à la suite de vaccinations diverses (PETERSON, JEUNE, EISEN). L'absence d'hypersensibilité cutanée retardée se retrouve avec une grande fréquence (observation de EISEN, JEUNE, PETERSON, ROSENTHAL). Les réactions de rejet des greffes cutanées homologues sont absentes (ROSENTHAL) ou imparfaites (EISEN).

Il ne s'agit pourtant pas d'une sidération totale des défenses immunitaires : tel malade produit de façon normale des anticorps antidiphtériques ou antitétaniques (ROSENTHAL, EISEN, JEUNE), les iso-hémagglutinines sont parfois normales (PETERSON), la réponse à la vaccination typhoparatyphique peut être normale (PETERSON).

Il s'agit en somme d'un syndrome de carence immunitaire avec paralysie immunologique dissociée dont l'expression immuno-électrophorétique principale est l'absence d'immuno-globulines A.

Ainsi, l'absence de IgA, simple découverte biologique habituellement latente, peut devenir patente et génératrice de désordres graves.

CONSIDÉRATIONS PATHOGÉNIQUES.

Comment expliquer ces données contradictoires ?

Il n'existe ni cadre rigide, ni spécialisation rigoureuse séparant l'activité immunitaire des globulines du système gamma. Certes, on peut admettre une localisation préférentielle de telle ou telle catégorie d'anticorps, au niveau d'une classe déterminée d'immuno-globulines. Les iso-hémagglutinines sont localisées généralement au niveau de l'IgM, mais cette localisation n'est pas exclusive. Il en est de même pour les anticorps antibactériens et antiviraux acquis (cf. tableau p. 43). Ainsi, dans notre observation, l'absence de IgA entraîne une diminution considérable du taux d'iso-hémagglutinines. Pourtant, les IgM étaient normales. De nombreux exemples de la littérature répondent à cette même constatation. Il existe, d'autre part, des observations de dysglobulinémie avec augmentation des immuno-globulines M où l'on observe l'absence d'augmentation des agglutinines anti-O après stimulation par vaccination T.A.B. (LAPLANE, BURTIN). Ces anticorps ne sont donc pas forcément liés aux IgM. Notre petite malade dépourvue de IgA (observation III) présentait des manifestations d'allergie cutanée et respiratoire. Ceci peut paraître paradoxal, car les réagines allergiques sont en premier lieu liées à l'IgA (FIREMAN, IHIZAKA). Elles ne le sont pourtant pas exclusivement, elles peuvent être liées aux IgM et IgG (YAGI) et ceci est probablement le cas dans notre observation.

Des variations de localisation semblent exister, le rôle respectif joué par chacune des immuno-globulines et l'appartenance prépondérante des anticorps à chacune d'entre

elles pouvant être différents selon les individus. Aussi, on peut concevoir que l'absence d'une seule catégorie d'immuno-globulines, notamment l'IgA, puisse entraîner, chez certains sujets, un déficit plus massif en anticorps, responsable d'un véritable état de carence immunitaire.

Il nous semble essentiel de noter d'autre part que, dans les cas publiés appartenant à ce cadre nosologique et concernant tous, sauf le nôtre, des observations d'ataxie télangiectasie, on trouve des anomalies histologiques intéressant les lignées génératrices d'anticorps : aplasie thymique, absence de plasmocytes sur les frottis médullaires, hypoplasie des centres germinatifs ganglionnaires (PETERSON et collaborateurs). Diminution de lymphocytes ganglionnaires et lymphopénie transitoire (myélogramme non communiqué) (FIREMAN et collaborateurs). Lymphocytes et plasmocytes médullaires immatures et diminués de nombre, absence de plasmocytes et lymphoblastes insuffisants au niveau du tissu lymphoïde (JEUNE et collaborateurs). Hypoplasie des tissus lymphoïdes, lymphopénie (KARPATI et collaborateurs). Absence de plasmocytes au myélogramme (biopsie ganglionnaire non pratiquée) (notre observation).

Cette constatation vient encore souligner le trouble majeur qui caractérise ces états de carence immunitaire : absence d'une immuno-globuline physiologiquement active, immunologiquement compétente, support indispensable d'anticorps. PETERSON et collaborateurs pensent qu'un état de dysfonctionnement thymique est, au cours de l'ataxie télangiectasie, le *primum movens* des perturbations histologiques et immunitaires. Les nécropsies ou les biopsies thymiques ont montré, lorsqu'elles ont été possibles, une hypoplasie ou une aplasie totale de la glande. Pour ces auteurs, ce syndrome serait l'équivalent clinique du déficit immunitaire réalisé expérimentalement par la thymectomie à la période néo-natale. L'atteinte thymique et les anomalies vasculaires qui caractérisent l'ataxie télangiectasie seraient la conséquence d'un vice de développement du mésenchyme embryonnaire.

L'absence quasi constante de réactions d'hypersensibilité retardée dans l'ataxie télangiectasie est due, pour EISEN, à l'atteinte profonde des organes lymphoïdes et des cellules lymphocytaires plutôt qu'au déficit en anticorps circulants. Effectivement, dans notre observation III, les réactions d'hypersensibilité retardée existent, et le nombre des lymphocytes dans le sang périphérique est normal.

Des études récentes (REMINGTON) ont montré la prédominance dans les sécrétions nasales et bronchiques d'une globuline, immunologiquement active, ayant les caractères de l'IgA. Son rôle normalement protecteur à ce niveau est probable ; on peut se demander, avec EISEN, si la prédominance des localisations infectieuses rhino-bronchiques et sinusiennes dans l'ataxie télangiectasie n'est pas due à l'absence d'IgA dans les sécrétions de l'arbre respiratoire.

Absence isolée d'immuno-globuline G - IgG (7 S γ_2).

Nous avons trouvé, dans la littérature, deux observations d'absence ou de diminution importante et isolée d'IgG avec taux normaux d'IgM et IgA. Ces deux observations comportaient cliniquement un syndrome d'infections à répétition.

Le cas de CARAMIA et BENATTI (absence d'IgG, taux normal d'IgM, légère augmentation d'IgA) est celui d'un enfant de 3 ans. On peut se demander s'il ne s'agit en l'occurrence que d'un simple retard à l'apparition d'une des trois immuno-globulines. Ce retard, relativement fréquent pour l'IgM et l'IgA, serait de toute façon exceptionnel en ce qui concerne l'IgG et n'enlèverait rien à la valeur de l'observation.

Le cas de JULIEN-MARIE et collaborateurs est celui d'un syndrome d'ataxie télangiectasie avec infections broncho-pulmonaires récidivantes et dilatations bronchiques bilatérales. La carence en anticorps était évidente, mais dissociée (défaut d'apparition d'anticorps après vaccination antidiphthérique et antitétanique, mais les iso-hémagglutinines naturelles étaient à un taux normal). Il n'y avait pas

d'atteinte des lignées lymphoplasmocytaires, l'électrophorèse était normale, seule l'immuno-électrophorèse mettait en évidence la nette diminution d'IgG alors que l'IgM et l'IgA étaient plutôt augmentées. On pourrait, comme dans les catégories précédentes, expliquer ce déficit sélectif par un défaut partiel ou total de la synthèse des chaînes lourdes de type gamma.

Carences transitoires en immuno-globulines du nourrisson et de l'enfant en bas âge.

La prolongation anormale, au-delà du sixième mois, de l'état de carence immunitaire, caractéristique du premier semestre de la vie, est une constatation relativement fréquente.

Il s'agit le plus souvent d'une découverte de l'électrophorèse ou de l'immuno-électrophorèse. Nous avons eu, maintes fois, l'occasion de constater une hypogamma-globulinémie globale et surtout une forte diminution des IgG et IgA sur des tracés demandés, à titre systématique, chez des nourrissons ou enfants en bas âge indemnes de tout syndrome clinique d'infections à répétition. Le caractère transitoire de cette constatation est la règle, les lignes de précipitation apparaissant sur les tracés pratiqués six à douze mois plus tard (BURTIN).

On peut rencontrer cependant des carences globales ou dissociées en immuno-globulines, s'accompagnant d'infections récidivantes.

OBSERVATION IV. — SERVICE DU D^r FRANÇOIS.

Enfant de 2 ans, dont les antécédents sont chargés en rhino-pharyngites et otites. Hypotrophie importante. Immuno-électrophorèse pratiquée avec des immun-sérums spécifiques à l'âge de 7 mois et de 24 mois : « absence de IgM et IgA ».

OBSERVATION V. — SERVICE DU P^r MONNET.

Enfant de 27 mois ayant présenté de nombreuses otites et épisodes infectieux rhino-bronchiques.

Electrophorèse : gamma-globulines, 15,5 %.

Immuno-électrophorèse (technique de dilutions et comparaison avec un pool de sérums provenant des sujets normaux ; Institut MÉRIEUX) : titres de IgM et IgA réduits à un quart de la valeur normale.

Test de WIENER : taux de gamma-globulines réduit au quart de la valeur normale.

Iso - hémagglutinines : taux normal. Taux satisfaisants d'anticorps neutralisant les poliovirus et d'antitoxines diphtériques et tétaniques après triple vaccination.

Il est très probable que ces malades ne présentaient qu'une carence transitoire en immuno-globulines A et M et que leur comportement immunologique sera plus tard normal. On ne saurait cependant l'affirmer. Pratiquement, la surveillance s'impose et seule l'évolution tranchera entre le caractère passager ou définitif de l'anomalie constatée. Dans un cas d'otites à répétition, avec absence d'IgA constatée sur les immuno-électrophorèses pratiquées tous les six à douze mois, le trait de précipitation n'est apparu que sur le tracé pratiqué à 3 ans et demi (GILLY ; communication personnelle). L'existence d'un retentissement clinique impose toutefois, dans ces cas, la mise en œuvre d'un traitement substitutif par les gamma-globulines.

CONSIDERATIONS GENETIQUES

On sait, depuis JANEWAY et GITLIN (1955), que l'agammaglobulinémie est une affection héréditaire, dont la transmission se fait sur un mode récessif, lié au sexe ; elle frappe uniquement les garçons.

Le caractère familial et héréditaire des agammaglobulinémies dissociées est également probable, mais l'affection s'observe aussi bien chez la fille que chez le garçon.

Il n'existe pas, au cours de ces affections, des anomalies chromosomiques décelables par les techniques actuelles (AHUJA).

Développant une hypothèse proposée par FUNDENBERG et HEREMANS, BURTIN, BUFFE et GRABAR considèrent que la synthèse des immuno-globulines est commandée par quatre facteurs ou groupes de gènes :

- le facteur C serait responsable de la structure commune et serait situé sur le chromosome X. Si l'on désigne par C le gène normal et par c le gène pathologique, la présence de ce dernier conditionnerait, chez le sujet masculin, l'agammaglobulinémie liée au sexe de BRUTON ;
- les facteurs G, A, M orienteraient respectivement la structure propre des immuno-globulines G, A, M ; ces facteurs d'expression récessive seraient portés par les autosomes et pourraient exister sous trois formes : homozygote normale (par exemple GG), hétérozygote (Gg), homozygote anormale (gg). De l'atteinte groupée ou isolée de ces facteurs résulteraient les carences dissociées en immuno-globulines.

Les études génétiques ayant porté sur l'hérédité de l'ataxie-télangiectasie mettent également en évidence une transmission de type récessif autosomique (TADJOEDIN), ce qui semble confirmer la théorie précédente.

Nous n'avons trouvé aucune anomalie décelable chez les parents et le frère de notre malade n° III. Les ascendants pourraient être considérés comme porteurs d'une hétérozygotie sans expression et donc phénotypiquement normaux.

THERAPEUTIQUE

1° LES GAMMA-GLOBULINES.

La découverte, au cours d'un syndrome clinique d'infections à répétition, de l'absence d'une immuno-globuline, doit entraîner la mise en œuvre d'une thérapeutique substitutive par les gamma-globulines. Cette thérapeutique est ainsi commune à tous les syndromes de carence dissociée ou globale en globulines anticorps.

Les préparations commerciales de gamma-globulines ne comportent que des traces d'IgM (éliminée par précipitation) et de faibles quantités d'IgA (les gamma-globulines MÉRIEUX en contiennent un taux égal au taux sérique). Chez nos malades, l'injection de gamma-globulines thérapeutiques n'a pas fait apparaître, sur les tracés immuno-électrophorétiques, les traits d'IgM et IgA.

La teneur en IgM et IgA des gamma-globulines standard est d'ailleurs d'intérêt secondaire : le but recherché est de suppléer non pas l'absence de telle ou telle catégorie de globulines, mais bien celle d'une gamme plus ou moins étendue d'anticorps. Ces anticorps, liés d'une manière inégale et variable aux différentes immuno-globulines, existent en quantité suffisante dans les gamma-globulines thérapeutiques, fabriquées à partir de pools de plasma provenant de multiples sujets. Leur indication semble donc théoriquement formelle.

Les doses à administrer, retenues par les différents auteurs, sont pour l'agamma-globulinémie classique de 0,1 g par kilogramme, par mois. Ces doses suffiraient à maintenir le taux des gamma-globulines autour de 200 milligrammes

pour mille et auraient un rôle protecteur suffisant. Chez l'adulte et l'enfant sains, la demi-vie des immuno-globulines G est d'environ trois semaines (COHEN, FREEMAN). Une étude récente de STIEHM et collaborateurs concernant la survie des immuno-globulines thérapeutiques, administrées à des sujets agamma-globulinémiques, rapporte les chiffres suivants de demi-vie biologique : IgG, trente-cinquante jours ; IgA, cinq-huit jours ; IgM, huit-douze jours. Chez des nouveau-nés exsanguino-transfusés à la naissance, la demi-vie des IgA et IgM était respectivement de quatre-six et cinq-huit jours. En fait, la survie des gamma-globulines administrées est variable d'un malade à l'autre. Un rythme plus rapproché (tous les dix à vingt et un jours) est souvent nécessaire. Dans un cas d'hypogamma-globulinémie globale, suivie depuis de nombreuses années (service du Dr FRANÇOIS), l'apport des gamma-globulines s'impose tous les cinq à sept jours ; le rapprochement des injections a été nécessaire dans notre observation III.

La diminution de la période biologique des gamma-globulines thérapeutiques semble due à un hypercatabolisme par sensibilisation aux protéines étrangères. La possibilité d'une telle sensibilisation est parfaitement concevable : l'existence de groupes génétiquement distincts de gamma-globulines étant démontrée, l'introduction dans l'organisme de globulines hétérologues (pools provenant de multiples sérums) peut être logiquement suivie d'une production d'anticorps. L'authenticité de cette réaction immunologique a été, d'ailleurs, mise en évidence par STIEHM et FUNDENBERG qui ont détecté des taux importants d'anticorps antigamma-globulines chez des enfants normaux ayant subi une transfusion à la naissance et surtout chez des enfants « hypogamma-globulinémiques », soumis à une thérapeutique substitutive prolongée.

Ces faits rendent compte des difficultés thérapeutiques, expliquent les accidents de type anaphylactique signalés par certains auteurs et imposent parfois un rythme rapproché aux injections. Soulignons toutefois que de telles sensibilisations ne se voient qu'exceptionnellement au cours

des agamma-globulinémies globales, de type majeur. En effet, ces affections sont caractérisées par l'absence totale de toute réponse immunitaire pour tous les facteurs antigéniques. STIEHM et FUNDENBERG n'ont jamais trouvé des anticorps antigamma-globuline dans une série de douze sujets agamma-globulinémiques, traités par des doses massives de gamma-globulines depuis de nombreuses années. En revanche, l'apparition de ces anticorps est parfaitement possible au cours des carences immunitaires frustes ou dissociées.

Quel est, dans ce cas, le critère pouvant guider la thérapeutique, les doses à administrer et la fréquence des injections ?

Nous avons vu que l'électrophorèse ou l'immuno-électrophorèse ne pouvaient pas guider toujours le traitement, car dans les déficits dissociés portant sur l'IgA ou l'IgM, l'apport exogène était insuffisant pour faire apparaître les traits de précipitation absents. L'étude de la demi-vie des gamma-globulines administrées, marquées à l'I. 131, apporterait théoriquement des renseignements précis. Pratiquement, on peut se contenter d'une appréciation clinique et l'on peut fixer par tâtonnements la durée maxima de l'intervalle séparant deux injections, en se basant sur l'état du malade.

2° AUTRES THÉRAPEUTIQUES.

L'antibiothérapie est recommandée lors de tout épisode infectieux aigu ou d'allure chronique. Elle est efficace et son administration, suivant les règles habituelles, doit être toutefois plus précoce, plus large, plus intensive que pour le sujet normal. L'antibiothérapie préventive à long cours est illogique.

Que faut-il penser de l'opportunité des vaccinations au cours des syndromes de carence dissociée en anticorps ? Etant souvent inefficaces, ne sont-elles pas aussi inutiles ou nuisibles ?

Si l'on peut être réticent vis-à-vis de certains vaccins vivants, nous pensons qu'il faut vacciner ces enfants et pratiquer des injections de rappel. En effet, ces sujets sont capables de répondre à certains stimuli antigéniques, fabriquant certains anticorps à des taux parfois suffisants. Il faut donc solliciter leur système de défense immunitaire, tout en sachant qu'il sera parfois en défaut et que la protection souhaitée ne sera pas toujours acquise. Il faut contrôler systématiquement cette réponse par le dosage des anticorps avant et après la vaccination effectuée : ainsi, par exemple, ayant vérifié l'inefficacité de la vaccination antitétanique dans notre cas III, nous avons conseillé aux parents de pratiquer toujours, en cas de risque tétanigène, une sérothérapie préventive en considérant l'enfant comme non vaccinée ; en revanche, la vaccination antipoliomyélitique a entraîné dans ce cas une montée d'anticorps qui pourrait être considérée comme satisfaisante.

Il nous semble important d'insister sur le fait que la vaccination doit être pratiquée après une interruption passagère de l'apport périodique des gamma-globulines et, en tout cas, loin d'une injection substitutive. Il semble, en effet, que les gamma-globulines étrangères, par les anticorps spécifiques qu'elles contiennent, inhibent la réaction immunitaire et la réponse physiologique de l'organisme. Des travaux précis ont été réalisés chez le nouveau-né, dont la réponse à une stimulation antigénique, bien que faible, est pourtant présente et qui, à l'image de l'agamma-globulinémique recevant un traitement substitutif, possède lui aussi une réserve de gamma-globulines étrangères d'origine maternelle. Les nouveau-nés dont le sérum comportait de faibles quantités d'antitoxine diphtérique d'origine maternelle répondaient de manière très insuffisante à la vaccination antidiphtérique par rapport à des témoins du même âge, dont le sérum ne comportait pas d'antitoxines avant la vaccination. Le taux d'anticorps obtenu était d'autant plus élevé que le titre initial en antitoxines était plus faible (BUTLER). Des résultats comparables ont été retrouvés par PERKINS pour la vaccination antipoliomyélitique.

Le mécanisme de l'inhibition de la réponse immunitaire par les anticorps reçus passivement est mal connu. Il semble que l'inhibition résulte de la formation des complexes antigènes-anticorps, bloquant les sites antigéniques libres des protéines du vaccin et les empêchant d'induire la synthèse active d'anticorps spécifiques.

La thérapeutique qui peut être mise en œuvre est donc assez riche et relativement efficace. C'est là, pour le malade, une sanction pratique et directe qui justifie pleinement la connaissance et l'expertise parfois longue et laborieuse d'un syndrome de carence immunitaire.

CONCLUSIONS

Les carences dissociées en immuno-globulines sont une découverte relativement fréquente des tracés immuno-électrophorétiques. Parfois (et ceci est surtout le cas pour l'absence isolée de l'immuno-globuline A), l'anomalie protéique reste latente car probablement compensée par les globulines anticorps restantes, biologiquement efficaces, qualitativement et quantitativement suffisantes. Souvent, au contraire, elle est à l'origine de carences immunitaires dont l'expression clinique est celle d'un syndrome d'infections récidivantes.

Nous insistons, dans ce travail, sur certains points qui nous semblent constituer un apport personnel à la compréhension et à l'individualisation de cette entité nosologique de description récente :

Il n'existe ni cadre rigide, ni spécialisation rigoureuse séparant l'activité immunitaire des globulines du système gamma, mais uniquement une localisation préférentielle de certains anticorps, au niveau des différentes catégories d'immuno-globulines. La possibilité des phénomènes compensateurs, en cas d'absence dissociée, s'explique ainsi aisément.

Des variations concernant la répartition des anticorps existent, le rôle respectif joué par les immuno-globulines et l'appartenance prépondérante des anticorps à chacune d'entre elles pouvant être différents selon les individus. Aussi, l'on peut concevoir que l'absence isolée d'une seule catégorie d'immuno-globulines puisse entraîner, chez certains sujets, un déficit plus massif en anticorps responsable d'un véritable état de carence immunitaire.

Un retard dans la production des globulines anticorps et surtout de l'IgM et l'IgA est fréquemment constaté chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Il peut être à l'origine d'un déficit immunitaire transitoire. Le caractère régressif de ces carences dissociées pourrait constituer un argument en faveur d'une pathogénie métabolique du déficit en chaînes lourdes spécifiques de chaque immuno-globuline. En effet, la pathologie des erreurs du métabolisme par désordres biochimiques comporte de nombreux exemples d'anomalies enzymatiques congénitales correspondant à un simple retard de maturation et, par conséquent, partiellement ou totalement réversibles. Aussi, on ne peut admettre qu'avec circonspection le caractère définitif d'un déficit isolé en IgM ou IgA, avant l'âge de 3 ans.

La thérapeutique par les gamma-globulines placentaires a été utilisée dans nos observations. Cette thérapeutique semble efficace. Le rythme des injections ne saurait être standardisé : la survie des gamma-globulines administrées est variable d'un malade à l'autre, un hypercatabolisme par sensibilisation aux protéines étrangères pouvant être responsable, chez certains sujets, d'une destruction accélérée.

Pour la conduite pratique du traitement, l'on peut se contenter des critères cliniques pour apprécier, par tâtonnements, la durée maxima de l'intervalle séparant deux injections substitutives.

Les vaccinations sont recommandées chez les enfants présentant un déficit dissocié en immuno-globulines.

VU :

Le Doyen,
J.-F. CIER.

Le Président de la Thèse,
PROFESSEUR JEUNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 8 novembre 1965.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

RESUME

Les carences dissociées en immuno-globulines constituent au sein des déficits immunitaires une entité nosologique autonome, proche de l'agamma-globulinémie de BRUTON, mais génétiquement et biologiquement différente.

Cliniquement, il s'agit d'un syndrome d'infection à répétition dont la gravité et le retentissement sur l'état général sont variables, mais souvent moins sévères que dans l'agamma-globulinémie classique.

Biologiquement, l'absence élective d'une ou deux immuno-globulines avec parfois augmentation compensatrice d'une immuno-globuline restante est l'anomalie fondamentale qui définit ce syndrome. Pouvant passer inaperçue à l'électrophorèse, cette absence est toujours révélée par le tracé immuno-électrophorétique dont la réalisation facile en fait un examen de routine. L'anomalie protéique semble due à un vice de synthèse des chaînes polypeptidiques lourdes qui confèrent aux immuno-globulines leur spécificité antigénique propre. Les lignées cellulaires génératrices d'anticorps sont le plus souvent altérées : absence ou diminution des cellules plasmocytaires, hypoplasie des tissus lymphoïdes. Le bilan immunologique met en évidence la carence en anticorps qui est évidente, mais dissociée, parcellaire, incomplète, s'opposant à la sidération totale des mécanismes de défense immunitaire, caractéristiques de l'agamma-globulinémie.

Génétiquement, la transmission héréditaire sur un mode récessif autosomique semble probable.

Le traitement substitutif par les gamma-globulines paraît efficace. Ainsi, la découverte au cours d'un contexte clinique évocateur de l'absence isolée d'une immuno-globuline comporte une sanction thérapeutique précise, ce qui fait l'intérêt de sa recherche et de son dépistage.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ACKERMAN. — Dysgammaglobulinemia : case report with affected sibling. *Pediatrics*, 1964, 34, 211.
- [2] ADINOLFI, POLLEY, HUNTER, MOLLISON. — Classification of blood-group antibodies as B₂M or gamma-globulins. *Immunology*, 1962, 5, 5, 566.
- [3] AHUJA YR et collaborateurs. — Chromosome studies in agammaglobulinemic subjects. *Brit. Med. J.*, 1965, 5.431, 385-386.
- [4] AMIEL, BREZIN. — La physiologie du thymus. *La Presse Médicale*, 1965, 73, 281-286.
- [5] ARNASON, JANKOVIC. — Suppression of delayed hypersensitivity reactions in rats thymectomized at birth. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 274.
- [6] ASKONAS, WHITE. — Sites of antibody production in guinea-pig. *Brit. J. Exp. Path.*, 1956, 37, 61.
- [7] BACH, HIRCHORN. — Gamma-globulin production by human lymphocytes in vitro. *Exp. Cell. Res.*, 1963, 32, 592.
- [8] BACHMANN, LAURELL, SVENONIUS. — Studies on the serum γ_1 A globulin level. γ_1 A deficiency in a case of systemic lupus erythematosus. *Scandinav. J. Clin. Lab. Investig.*, 1965, 17, 46-50.
- [9] BARANDUM, HUSER, HASSIG. — Klinische Erscheinungsformen des Antikorporpermangelsyndroms. *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 1958, 88, 78.
- [10] BARTH, ASOFSKY, LIDDY, TANAKA, ROWE, FAHEY. — An antibody deficiency syndrome. *The Am. Journ. of Med.*, 1965, 39, 319-334.
- [11] BERNHEIM, FRANÇOIS, GILLY. — Les insuffisances en gamma-globulines ; leur rôle dans les infections du premier âge. *Sem. des Hôp., Ann. de Péd.*, 1957, 33, 41-52.
- [12] BERNHEIM, FRANÇOIS, LARBRE, ROSENBERG, CREYSSSEL, MANUEL, FREYCON. — Les carences dissociées en anticorps. A propos d'une observation d'infections à répétition par absence de β_2 M et β_2 A globulines. *Pédiatrie*, 1964, 19, 2, 189-200.
- [13] BRETON, WALBAUM, BONIFACE, GOUEMAND, DUPONT. — Lymphocytophtisie avec dysgamma-globulinémie chez un nourrisson. *Arch. Fr. Péd.*, 1963, 20, 2, 131.
- [14] BURI, EYQUEM. — Mononucléose infectieuse. *Presse Médicale*, 16 février 1963, 71, 8, 391-393.

- [15] BURTIN, GRABAR. — Données actuelles sur les immuno-globulines. *Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.*, 1964, 9, 483-486.
- [16] BURTIN, BUFFE, GRABAR. — Les hypogamma-globulinémies atypiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1964, 106, 4, 519.
- [17] CARAMIA, BENATTI. — L'agammaglobulinemia 7 S. O disgamma-globulinemia. *Minerva Pediatrica*, 1964, 16, 492-499.
- [18] CARONARA, RODHEIM, HEREMANS. — Localisation of gamma₁A glob. (bêta₂A) in tissue cells. *Nature*, 1963, 198, 999.
- [19] CATTAN, VESIN. — Sur un nouvel aspect de carences immunitaires. *Presse Médicale*, 1960, 68, 1951.
- [20] COHEN. — Gamma-globulin metabolism. *Brit. Med. Bull.*, 1963, 19, 202.
- [21] COONS, LEDUC, CANNOLY. — Studies on antibody production. *J. Exp. Med.*, 1955, 102, 49.
- [22] EDELMAN, BENACERAF. — On structural and functional relations between antibodies and proteins of the gamma system. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1962, 48, 1.035.
- [23] EINHAWALD et collaborateurs. — Antibody production by the human fetus. *The Journ. of Ped.*, octobre 1963, 63, 870.
- [24] EISEN, KARPATI, LASZLO, ANDERMANN, ROBB, BACAL. — Immunologic deficiency in ataxia telangiectasia. *The New Engl. Journ. of Med.*, 1965, 272, 18-22.
- [25] EVANS, SMITH. — Response of the young infant to active immunization. *Brit. Med. Bull.*, 1963, 19, 3, 225-229.
- [26] FAGRAEUS (A.). — Antibody production in relation to the development of plasma cells. *Acta Med. Scand.*, 1948, 130, supplément 204, 3.
- [27] FAHEY (J.), GOODMAN (H.). — Antibody activity 6 classes of human immunoglobulins. *Science*, 1964, 143, 588.
- [28] FAHEY, LAWRENCE. — Quantitative determination of 6,6 S gamma-globulins bêta₂A globulins and alpha, macroglobulins in human sera. *Journ. of Immunology*, 1963, 91, 597.
- [29] FINK, MILLER. — Formation of macroglobulin antibodies. *Journ. of Clin. Invest.*, 1962, 41, 1.415-28.
- [30] FIREMAN, VANIER, GOODMAN. — The association of skin-sensitizing antibody with bêta₂A globulins in sera from ragweed-sensitive patient. *The Journ. of Experiment. Medecine*, 1963, 117, 603-619.
- [31] FIREMAN, BOEZMAN, GITLIN. — Ataxia telangiectasia; a dysglobulinemia with deficient gamma₁A (bêta₂A) globulin. *The Lancet*, 30 mai 1964, 1, 1.193-1.195.
- [32] FISHMAN. — Antibody formation in tissue culture. *Nature*, 1959, 183, 1.200.
- [32 bis] FRANÇOIS, ROSENBERG. — Syndrome d'infections à répétition par carence en β_2 A globulines. *Arch. Fr. de Péd.*, 1965, 22, 8, 912-927.
- [33] FREYCON, JEUNE, LARRE, GERMAIN. — Aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogamma-globulinémie. *Journ. Méd. de Lyon*, 5 février 1961, 147-192.

- [34] FUNDEBERG, HEREMANS, FRANKLIN. — A hypothesis for the genetic control of synthesis of the gammaglobulins. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, février 1963, 104, 155-168.
- [35] GIEDION, SCHEIDEGGER. — Kongenitale Immunparese bei fehlen spezifischer B_2 globuline und quantitativ normalen gamma Globulinem. *Helvetica Paediatrica Acta*, 1957, 12, 241.
- [36] GILLY (R.). — Les insuffisances en gamma-globulines. Thèse, Lyon, 1956.
- [37] GITLIN, HITZIG. — Multiples serum protein deficiencies in congenital and acquired agammaglobulinemia. *Journ. of Clin. Invest.*, 1956, 35, 1.199.
- [38] GITLIN, ROSEN, MICHAEL. — Transient 19S gamma₁ globulin deficiency in the new-born infant and its significance. *Pediatrics*, 1963, 31, 197.
- [39] GITLIN et collaborateurs. — The marked selectivity of the human placenta in the transfer of proteins from mother to fetus (Abstract). *The Journ. of Ped.*, 1963, 63, 870.
- [40] GITLIN. — Protein metabolism cell formation and immunity. *Pediatrics*, 1964, 34, 198.
- [41] GLEICH, CONDEMI, VAUGHAN. — Dysgammaglobulinemia in the presence of plasma cells. *The New England Journal of Medicine*, 1965, 272, 331-340.
- [42] GOOD, DALMASO, MARTINEZ, ARCHER, PIERCE, PAPERMASTER. — The role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice. *J. Exp. Med.*, 1962, 116, 773.
- [43] GOULLET. — Byo-synthèse des anticorps sériques. *Presse Médic.*, 1965, 73, 1.573-1.640.
- [44] GRABAR, BURTIN. — Immuno-électrophorèse. Masson édit., 1960.
- [45] GRABAR, BURTIN, SELIGMANN. — Etudes immuno-électrophorétiques et immuno-chimiques des agamma-globulinémies. *Rev. Franc. Et. Clin. et Biol.*, 1958, 3, 41-47.
- [46] HALPERN, LIACOPOULOS, BIOZZI. — Bases expérimentales et immunologiques de l'allergie. In *Maladies Allergiques*; Collection médico-chirurgicale. Flammarion édit.
- [47] HARRIS, HARRIS, FARBER. — Studies on the transfer of lymph node cells. *Journ. Immunol.*, 1955, 75, 112.
- [48] HARRIS, RHOADS, STOKES. — A study of the role of the thymus and spleen in formation of antibodies in the rabbit. *J. Immunol.*, 1948, 58, 27.
- [49] HEREMANS. — Les globulines sériques du système gamma, leur nature et leur pathologie. *Bruxelles Arscia*, 1960.
- [50] HEREMANS (J.-F.), VAERMAN (J.-B.). — Bêta₂A globulin as a possible carrier of allergic reaginic activity. *Nature*, 193, 1.091.
- [51] HEREMANS, VAERMAN, VAERMAN. — A study of the distribution of anti-brucella and anti-diphtheria antibody activities among gamma s s, gamma₁M, gamma₁A globulin fractions. *The Journ. Immunology*, 1963, 91, 1, 7-18.

- [52] HEREMANS. — Immunochemical studies on protein pathology. The immunoglobulin concept. *Clinica Chimica Acta*, 1959, 4, 639-646.
- [53] HOCHWALD, THORBECKE, ASOFSKY. — Sites of formation of immune globulins and of a component of C' 3. *J. Experimental Medicine*, 1961, 114, 459-483.
- [54] HOLUB. — Le problème du petit lymphocyte. *Rev. Fr. Et. Clin. et Biol.*, 1962, 7, 699.
- [55] HONG, SCHUBERT, PERRIN, WEST. — Antibody deficiency syndrome associated with B₂ macroglobulinemia. *The J. of Ped.*, 1962, 61, 6, 831-843.
- [56] HUMPHREY, WHITE. — Immunology for students of medicine. Blacwell, Oxford.
- [57] HUNTLEY, LAFFERTY, LYERLY. — Antibody deficiency syndrome with increased gamma₁M (bêta₂M) globulins and absent gamma₁A (bêta₂A) globulins and gamma₂ (gamma) globulins. *Pediatrics*, septembre 1963, 3, 407.
- [58] ISRAEL-ASSELAIN, BURTIN, CHEBAT. — Un trouble biologique nouveau, l'agamma-globulinémie avec β_2 macroglobulinémie. *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1960, 13-14, 519-523.
- [59] JEUNE, FREYCON. — Carences immunitaires. E.M.C. (sous presse).
- [60] JEUNE, FREYCON, CARRON, MICHEL. — Ataxie téléangiectasie. Etude clinique et immunologique d'une observation. *Pédiatrie*, 1964, 19, 6, 735-742.
- [61] JULIEN-MARIE, LEVEQUE, DEBAUCHEZ, MAGLOIRE. — Syndrome d'ataxie téléangiectasie avec dilatation des bronches et déficit en gamma-globulines. *Arch. Fr. Péd.*, 1964, 21, 1.213-1.216.
- [62] KARPATI, EISEN, ANDERMANN, BACAL, ROBB. — Ataxia telangiectasia. *Am. Journal Dis. Child.*, 1965, 110, 51-63.
- [63] KUNKEL (H.), ROCKEY (J.). — Bêta₂A and other immunoglobulins in isolated anti-A antibodies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1963, 113, 278-281.
- [64] LAPLANE, BURTIN, CURIONI, HOUET, GRAVELEAU, LE BALLE. — Sur un cas d'agamma-globulinémie atypique, étude biologique et génétique. *Ann. de Péd.*, 1962, 2, 5, 1.485.
- [65] LOUITIT. — Immunological and trophic fonctions of lymphocytes. *Lancet*, 1962, 2, 1.106.
- [66] MELLORS, KORNGOLD. — The cellular origin of human immunoglobulins. *J. Exp. Med.*, 1963, 118, 387.
- [67] METCALF (D.). — The effect of thymectomy on the lymphoid tissue of the mouse. *Brit. J. Hematol.*, 1960, 6, 324.
- [68] MILLER (J.). — Immunological fonction of the thymus. *Lancet*, 1961, 11, 748.
- [69] MILLER (J.). — Thymus et cellules immunologiquement compétentes. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.*, 1962, 2, 513.
- [70] MILLER (J.). — Rôle du thymus dans les processus immunitaires. *Ann. Inst. Past.*, 1963, 105, 1.007-1.016.

- [71] MILLER (J.). — Origins of immunological competence. *Brit. Med. Bull.*, 1963, 19, 3, 214-218.
- [72] MILLER (J.). — Immunity and the thymus. *Lancet*, 1963, 1, 43-45.
- [73] NEZELOF, JAMMET, LORTHOLARY, LABRUNE, LAMY. — L'hypoplasie héréditaire du thymus. *Arch. Fr. Péd.*, 1964, 21, 8, 897.
- [74] Nomenclature (la) des immuno-globulines. *Rev. Fr. et Clin. Biol.*, 1964, 9, 9, 1.003-1.005.
- [75] OSOBA, MILLER. — The lymphoid tissues and immune responses of neonatally thymectomized tissue in millipore diffusion chambers. *J. Exp. Med.*, 1964, 119, 177.
- [76] PAPERMASTER, DALMASSO, MARTINEZ, GOOD. — Suppression of antibody forming capacity with thymectomy in the mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, 111, 41.
- [77] PENA-GUITTIAN, VAREL-BUJAN, GOMEZ (Vidal). — Sobre la patología de las inmunoglobulinas. Una revision, con aportacion de un caso de agammaglobulinemia, por ausencia de la fracciones Bêta₂A y Bêta₂M. *Revista Espanola de Pediatria*, 1963, 19, 111, 233-263.
- [78] PETERSON, COOPER, GOOD. — The pathogenesis of immunologic deficiency diseases. *Am. Journ. Med.*, 1965, 38, 579-604.
- [79] PETERSON, KELLY, GOOD. — Ataxia telangiectasia. Its association with a defective thymus immunological deficiency disease and malignancy. *The Lancet*, 30 mai 1964, 1, 1.189-1.193.
- [80] PORTER (R.-R.). — Chemical structure of gamma-globulin and antibodies. *British Medical Bulletin*, 1963, 19, 197.
- [81] REMINGTON, VOSTI, LIETZE, ZIMMERMAN. — Serum proteins and antibody activity in human nasal secrétions. *Journ. of Clin. Investig.*, 1964, 43, 1.613-1.624.
- [82] ROSEN, KEVY, MERLER, JANEWAY, GITLIN. — Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia : deficiency of 7s gammaglobulins in the presence of elevated 19s gammaglobulins. *Pediatrics*, 1961, 28, 2, 182-195.
- [83] ROSEN, JANEWAY. — Dangers of vaccination in lymphopenic infants. *Pediatrics*, 1964, 33, 310.
- [84] ROSEN. — The macroglobulins. *The New England Journ. of Med.*, 1962, 267, 10, 491-497 ; 1962, 267, 11, 544-576.
- [85] ROSENTHAL, MARKOWITZ, MEDENIS. — Immunological incompetence in ataxia telangiectasia. *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 69-75.
- [86] ROTH (Von). — Détermination semi-quantitative des immuno-globulines sériques Bêta₂A et Bêta₂M chez le nouveau-né et l'enfant. *Ann. Pédiat. (Basel)*, 1962, 199, 548-580.
- [86 bis] ROWE, FAHEY. — A new class of human immunoglobulins. *J. Exp. Medecine*, 1965, 121, 171-199.
- [87] SCHULTZE. — The synthesis of antibodies and proteins. *Clinica Chimica Acta*, 1959, 4, 610-626.

- [88] SEHON. — Physicochemical and immunochemical methods for the isolation and characterization of antibodies. *Brit. Med. Bull.*, 1963, 19, 3, 183-190.
- [89] SMITH, EITZMAN. — The development of the immune response. *Pediatrics*, 1963, 33, 2, 163.
- [90] SOOTHILL, SQUIRE. — The antibody deficiency syndrome. In *Clinical Aspects of Immunology*. Blackwell, Oxford.
- [91] STANWORTH. — Reagins. *Brit. Med. Bull.*, 1963, 19, 3, 235-240.
- [92] STIEHM, FUNDENBERG. — Antibodies to gamma globulin in infants and children exposed to isologous gamma globulin. *Pediatrics*, 1965, 35, 2, 229.
- [93] STIEHM, VAERMAN, FUNDENBERG. — Immune globulin survival studies following transfusion. American pediatric society, may 1965, Abs.
- [94] TADJOEDIN, FRASER. — Heredity of ataxia telangiectasia. *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 64-68.
- [95] THIEFFRY, ARTHUIS, AICARDI, LYON. — L'ataxie télangiectasie. *Revue Neurol.*, 1961, 105, 390-405.
- [96] VOISIN. — Physiologie de la production des anticorps. *Rev. Fr. et Clin. Biol.*, 1964, 9, 639-656.
- [97] YAGI, MAIER, PRESSMAN, ARBESMAN, REISMAN, LENZNER. — Multiplicity of insulin binding antibodies in human sera. *J. Immunology*, 1963, 90, 5, 760.
- [98] YAGI, MAIER, PRESSMAN, ARBESMAN, REISMAN. — The presence of ragweed binding antibodies in the B β ₂A, B β ₂M and gamma globulins of the sensitive individual. *J. Immunology*, 1963, 91, 83.
- [99] YOFFEY. — The present status of the lymphocyte problem. *Lancet*, 1962, 1, 206.
- [100] WARENBURG, BISERTE, HAVEZ, STALNIKIEWICZ. — Etude d'un cas de carence dissociée en anticorps de l'adulte âgé. *Lille Médical*, 1963, 7, 2.
- [101] WEST, HONG, HOLLAND. — Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. *The Journ. of Clin. Invest.*, novembre 1962, 41, 11, 2.054.
- [102] WHITE. — Immunological functions of lympho-reticular tissues. In *Clinical Aspects of Immunology*, p. 213, Blackwell, Oxford

